

Sugárbiológia

Pesznyák Csilla
Sáfrány Géza

2013.

Tartalomjegyzék

1. A sugárbiológia ismeretek jelentősége a klinikai diagnosztikában és terápiában, korai kezdetek	11
Irodalomjegyzék	17
2. Az ionizáló sugárzás típusai	18
2.1. Az ionizáló sugárzások fajtái	18
2.2. Természetes eredetű sugárforrások	19
2.2.1. Kozmikus sugárzás	19
2.2.2. Földkérgi eredetű radionuklidok	21
2.3. Mesterséges eredetű sugárforrások	22
2.3.1. Ipari tevékenység által megnövekedett sugárterhelés	22
2.3.2. Orvosi sugárforrások	24
2.3.3. Fegyverkezés	28
2.4. A sugárterhelés meghatározásánál alkalmazott dózismennyiségek	28
2.5. Sugárvédelem alapelvei	33
Irodalomjegyzék	35
3. Sugárfizikai és sugárkémiai alapismeretek	37
3.1. Az atom szerkezete, ionizáció, gerjesztés	37
3.2. Atommodellek	38
3.3. Magmodellek	39
3.4. Ionizáló sugárzások felosztása	41
3.4.1. Részecske- vagy korpuszkuláris-sugárzás	41
3.4.2. Elektromágneses vagy foton sugárzás	44
3.5. Sugárzás és anyag kölcsönhatása	46
3.5.1. Az α - és β -sugárzás kölcsönhatása az anyaggal	47
3.5.2. A γ - és röntgensugárzás kölcsönhatása az anyaggal	48
3.5.3. Sugárgyengítési törvény	50
3.6. Kémiai reakciók és kötések	53
3.6.1. Kémiai kötések	53
3.7. A sugárzás biológiai hatásának időbeni lefolyása	56

3.7.1. Szabadgyök-képződés	57
Irodalomjegyzék	59
4. Sejtszintű sugárkárosodások, a lineáris energiáttranszfer és a relatív biológiai hatás	61
4.1. Sugárhatásra kialakuló fizikai-kémiai folyamatok	61
4.2. Az ionizáló sugárzás sejten belüli célpontja, sugárhatásra kialakuló DNS károsodások	64
4.3. A sejtek sugárérzékenységét, a túlélő sejtek sorsát befolyásoló folyamatok	65
4.4. A sejtek halálához vezető letális kromoszóma aberrációk, biodozimetriai alapok	67
4.5. A lineáris energia transzfer és a relatív biológiai hatás	68
4.5.1. A relatív biológiai hatás fogalma, viszonya a lineáris energia transzfer értékhez	68
Irodalomjegyzék	71
5. A sugárkárosodások javítása, a sejtsztódás zavarai, a sugárzás okozta sejthalál	72
5.1. A DNS károsodások észlelése	73
5.2. A kétláncú DNS-törések javítása	74
5.2.1. A nem-homológ DNS végeket összekapcsoló hibajavító folyamat	75
5.2.2. Homológ rekombináció	76
5.3. Sugárzás hatására kialakuló változások a sejtsztódás során	78
5.4. Sugárhatásra bekövetkező sejthalál	82
5.5. A sugárkárosodások típusai, a lineáris-kvadratikus modell sejtbiológiai alapjai	88
5.6. Megosztott, időben elkülönült dózisok sejtpusztító hatása	90
5.7. A megosztott dózisok között eltelt idő szerepe a sejtek túlélésében	91
Irodalomjegyzék	94
6. Sugárvédő anyagok	95
6.1. Antioxidáns hatással rendelkező, szabadgyök-fogó klasszikus sugárvédő vegyületek	96
6.1.1. Amifosztin (WR2721, Ethyol)	97
6.1.2. Nitroxid alapú antioxidánsok	98
6.1.3. Szuperoxid-diszmutáz alapú génterápia	98
6.1.4. Szelén	99
6.1.5. Az egészséges szövetekben helyi hypoxiát okozó eljárások	99
6.2. A sugárzás hatásait mérséklő anyagok (sugárhatás gyengítők)	99
6.2.1. Hematopoetikus növekedési faktorok	101
6.2.2. Keratinocita növekedési faktor (KGF-1, palifermin)	102

6.2.3.	TGF- β termelődés csökkentését célzó szerek	102
6.2.4.	Egyéb sugárhatás gyengítők	103
	Irodalomjegyzék	105
7.	Oxigén hatása a sejtek túlélésére, sugárérzékenyítő szerek, bioreduktív gyógyszerek	107
7.1.	Az oxigén sugárérzékenyítő hatásának mechanizmusa	107
7.2.	A sugárérzékenyítéshez szükséges oxigén koncentrációja és a szöveti hypoxia jelentősége a sugárterápiában	109
7.3.	A daganat oxigén ellátottságának a mérése	111
7.3.1.	Hypoxia mérése kísérleti tumorokban	111
7.3.2.	Hypoxia mérése humán tumorokban	113
7.4.	Reoxigenizáció	115
7.5.	A daganat hypoxia szerepe a kemoterápiás szerekkel szembeni rezisztenciában	117
7.6.	A hypoxia szerepe a daganatok progressziójában	117
7.7.	Sugárérzékenyítő technikák és bioreduktív szerek	118
7.8.	A sugárérzékenyítő terápiákat értékelő klinikai vizsgálatok összesítő metaanalízise	124
7.9.	A daganat vérellátására ható terápiák	125
7.10.	Egyéb hatásmechanizmusú, sugárérzékenyítő vegyületek	126
	Irodalomjegyzék	128
8.	Az ionizáló sugárzás genetikai és magzati hatásai	130
8.1.	Az ivarsejteket ért sugárexpozíció következményei	130
8.1.1.	Az ivarszervek, ivarsejtek sugárérzékenysége	131
8.1.2.	Sugárzás indukálta genetikai károsodások gyakorisága	132
8.2.	Az ionizáló sugárzás magzati hatásai	138
8.2.1.	A magzati sugárexpozíció determinisztikus hatásai	139
8.2.2.	A méhen belüli élet során elszenvedett sugárexpozíció daganatkeltő hatása	141
8.3.	Esetleges javaslatok a terhes nőt ért sugárexpozíció kérdéskörére	142
	Irodalomjegyzék	144
9.	Akut sugársérülés emberben és állatkísérletes rendszerekben	147
9.1.	Akut sugárbetegség	148
9.1.1.	A cerebrovaszkuláris szindróma	150
9.1.2.	A gasztrointesztinális szindróma	151
9.1.3.	A hematopoetikus szindróma	153
9.1.4.	Több szerv együttes funkcionális károsodásával járó szindróma (multiple organ dysfunction syndrome – MODS)	154

9.1.5.	Bórszindróma	157
9.1.6.	Az LD ₅₀ érték, és az akut sugárbetegség prognózisát befolyásoló tényezők	158
9.1.7.	A sugárexpozíció mértékére utaló biológiai indikátorok (biológiai dozimetriai módszerek)	159
9.1.8.	Az akut sugárbetegség kezelése	163
	Irodalomjegyzék	174
10.A sugárhatásra kialakuló daganatok epidemiológiája, kialakulási mechanizmusa		175
10.1.	Az ionizáló sugárzás daganatkeltő hatására vonatkozó epidemiológiai megfigyelések	176
10.1.1.	A hirosimai és nagaszakii atomtámadás következményei	176
10.1.2.	A daganat kialakulás kockázatának becslése sugárexpozíciót követően	182
10.1.3.	A csernobili baleset következményei	182
10.2.	Daganat kialakulás kockázata nukleáris létesítményekben dolgozóknál	185
10.3.	Az orvosi sugárexpozíciók kockázata	186
10.3.1.	A mammográfiás vizsgálatok lehetséges kockázatai	186
10.3.2.	A komputer tomográfiás (CT) vizsgálatok egészségügyi kockázatai	187
10.4.	Sugárzás kiváltotta daganatok kialakulási mechanizmusa	190
10.4.1.	A daganatkeletkezés többlépcsős folyamata	190
10.4.2.	Onkogének és tumor szuppresszor gének károsodása sugárzás indukálta daganatokban	190
10.4.3.	Sugárzás hatására kialakuló genom instabilitás	191
	Irodalomjegyzék	193
11. Normálszövetek és daganatsejtek proliferatív szerveződése		195
11.1.	A normálszövetek sugárzásra adott válaszreakcióinak mérése, a sugárválaszt befolyásoló tényezők	196
11.1.1.	A szövetek proliferatív szerveződésének a hatása a sugárhatásra kialakuló normálszöveti mellékhatásokra	196
11.1.2.	A besugárzott térfogat, a szövetek funkcionális szerveződésének a hatása a normálszövetekben kialakuló mellékhatásokra	201
11.2.	Daganatok proliferatív szerveződése	203
11.2.1.	A daganatok összetételét alkotó sejtek	204
11.2.2.	A daganat növekedését befolyásoló tényezők	205
11.2.3.	A daganatok proliferatív szerveződésének meghatározására alkalmas paraméterek, eljárások	206
11.3.	Összefoglalás	209
	Irodalomjegyzék	210

12.A frakcionált sugárterápia sugárbiológiai alapjai, a lineáris-kvadratikus sugárhatás modell jelentősége, alkalmazása a sugárterápiában	211
12.1. A sugárzás biológiai hatásának vizsgálata a múlt században	212
12.1.1. Kumulatív dózis válasz (Cumulative Response Dose, CRE)	213
12.1.2. Orton-Ellis modell	213
12.1.3. NSD, CRE klinikai alkalmazhatósága	213
12.2. Túlélő frakció	214
12.2.1. Túlélő frakció (túlélő hányad) — Surviving Fraction – SF	214
12.3. Target elmélet	215
12.3.1. Single-target modell	216
12.3.2. Multitarget modell	217
12.4. Lineáris-kvadratikus (LQ) modell	218
12.4.1. Az LQ modell kiegészítése a teljes kezelési idő alatt jelenlévő ha- tásokkal	221
12.4.2. Az α/β értékei	222
12.5. Hyperfrakcionált sugárkezelés	224
12.6. Dóziseloszlás inhomogenitásának figyelembe vétele	226
12.7. Összefoglalás	227
Irodalomjegyzék	228
13. Teleterápia sugárbiológiai hatásai	231
13.1. Sugárterápiás kezelések jellemzői	231
13.2. Teleterápia fizikai alapjai	231
13.2.1. Fotonsugárzás jellemzői	232
13.2.2. Elektronsugárzás jellemzői	237
13.3. Teleterápiás berendezések	241
13.3.1. Terápiás röntgenkészülékek	241
13.3.2. Kobaltágyú	242
13.3.3. Elektrongyorsítók (lineáris gyorsítók)	243
13.4. Képregisztráció folyamán bejelölendő térfogatok	244
13.5. Besugárzástervezés	247
13.6. Sugárterápiás tervek értékelése	250
13.6.1. Síkbeli és térbeli dóziseloszlások, izodózisgörbék elemzése	251
13.6.2. Dózis-térfogat hisztogram	252
13.6.3. A tervértékelési indexek	254
13.6.4. Lokális tumor kontroll valószínűsége (TCP) és az egészséges szövet károsodásának valószínűsége (NTCP)	256
13.6.5. Lokális tumor kontroll valószínűségét (TCP) leíró matematikai mo- dell	259
13.6.6. Egészséges szövet károsodásának valószínűségét (NTCP) leíró ma- tematikai modellek	261

Irodalomjegyzék	267
14. Az alacsony és magas dózisteljesítményű brachyterápia sugárbiológiai alapja	270
14.1. Rövid történeti áttekintés	270
14.2. Brachyterápia alapfogalmai	271
14.2.1. A γ -sugárforrások jellemzésére szolgáló paraméterek:	274
14.3. LDR brachyterápia	278
14.4. Remote afterloading vagy távvezérléses utántöltéses technika	280
14.5. Minőségi indexek a brachyterápiában	283
14.6. Sugárbiológia szerepe a brachyterápiában	284
14.7. HDR brachyterápia	284
14.7.1. LDR brachyterápia sugárbiológiai hatása	286
14.7.2. LDR brachyterápia permanens implantátumok segítségével	289
14.7.3. PDR brachyterápia sugárbiológiai hatása	291
Irodalomjegyzék	293
15. Sugárterápia következtében kialakuló korai és késői mellékhatások	295
15.1. Különböző anatómiai régiók sugárterápia következtében kialakuló korai és kései mellékhatások	296
15.1.1. A bőr, mint védendő szerv korai és kései sugárkárosodása	296
15.1.2. Agytumrok sugárkezelésének korai és kései mellékhatásai	298
15.1.3. Fej-nyak tumorok sugárkezelésének korai és kései mellékhatásai	300
15.1.4. Tüdő tumorok sugárkezelésének korai és kései mellékhatásai	303
15.1.5. Emlő tumorok sugárkezelésének korai és kései mellékhatásai	306
15.1.6. Emésztő- és kiválasztó szervrendszeri tumorok sugárkezelésének korai és kései mellékhatásai	308
15.1.7. Nőgyógyászati tumorok sugárkezelésének korai és kései mellékhatásai	314
15.1.8. prosztatata tumorok sugárkezelésének korai és kései mellékhatásai	315
15.2. Tolerancia dózisok meghatározása	317
Irodalomjegyzék	322
16. Eltérő frakcionálási sémák összehasonlíthatóságának és új sugárterápiás modalitások kialakításának sugárbiológiai alapjai	325
16.1. A frakcionált sugárterápia történelmi előzményei	326
16.2. A sugárterápia hatásosságát befolyásoló sejt- és sugárbiológiai folyamatok	327
16.2.1. A DNS hibajavító folyamatok eredményességének, gyorsaságának hatása a frakcionált sugárterápia hatásosságára	329
16.2.2. A hypoxiás daganatsejtek re-oxigenizációja	330
16.2.3. A sejtciklus egyes fázisai közti átrendeződés	331

16.2.4. A frakcionált sugárterápia időtartama alatt a normálszövetekben és a daganatokban bekövetkező fokozott repopuláció hatása	331
16.3. Az új, frakcionált sugárterápiás protokollok kialakítását alapvetően befolyásoló sugárbiológiai tényezők	331
16.3.1. A frakciódózis hatása a normálszövetek és daganatok sugárválaszára	332
16.3.2. A terápia időtartamának hatása a normálszövetek és daganatok ionizáló sugárzás iránti válaszreakcióira	334
16.4. Hogyan válaszoljunk a sugárterápia során a nem várt okokból beiktatott szünetekre?	337
16.5. Hogyan végezzük a sugárterápiát más onkoterápiás modalitásokkal való kombinációban?	338
16.6. Összefoglalás	339
Irodalomjegyzék	340
17. Hyperfrakcionált, hypofrakcionált és gyorsított sugárterápia, és részecske sugárzások alkalmazása daganatos megbetegedések kezelésére	342
17.1. Módosított frakcionálási sémák alkalmazása a sugárterápiában	343
17.1.1. A hyperfrakcionált sugárterápia	343
17.1.2. A hypofrakcionált sugárterápia	344
17.1.3. Gyorsított sugárterápia	345
17.1.4. Folyamatos, hyperfrakcionált, gyorsított sugárterápia	347
17.1.5. Gyorsított sugárterápia heti hat alkalommal, napi egy frakcióval végzett besugárzás esetén.	348
17.1.6. A módosított frakcionálási sémákkal végzett sugárterápiás kezelések eredményeinek összegzése	349
17.2. Részecske sugárzások alkalmazása a sugárterápiában	350
17.2.1. A nagy lineáris energia transzfer értékű sugárzások alkalmazásának sugárbiológiai előnyei	350
17.2.2. Neutronsugárzás alkalmazása daganatos megbetegedések kezelésére	351
17.2.3. A bór neutron befogásán alapuló sugárterápia	353
17.2.4. Protonsugárzás alkalmazása a sugárterápiában	353
17.2.5. Nehéz ion sugárzások	354
17.3. Összefoglalás	354
Irodalomjegyzék	355
18. Kombinált kemo- és sugárterápia sugárbiológiai hatása	359
18.1. A sugárterápia és kemoterápia között kialakuló kölcsönhatások molekuláris és celluláris alapjai	364
18.1.1. Fokozott DNS károsodás és csökkent DNS hibajavítás (repair)	364
18.1.2. Sejt-ciklus szinkronizáció	365
18.1.3. Sejtosztódás gátlása	365

18.1.4. Fokozott apoptózis	365
18.1.5. Módosult repopuláció	366
18.2. A kombinált kemoterápia és sugárterápia mellékhatásai	366
18.2.1. Korai mellékhatások	366
18.2.2. Késői toxicitás	367
18.3. A kombinált sugárterápia és kemoterápia klinikai vonatkozásai	367
18.3.1. Méhnyakrák	369
18.3.2. Agytumor	369
18.3.3. Fej-nyaki daganatok	371
18.3.4. Tüdődaganatok	372
18.3.5. Nyelőső daganatok	372
18.3.6. Végbél daganatok	373
Irodalomjegyzék	375
19. A sugárbiológiában alkalmazható tudományos módszerek az egyéni sugárérzékenységre	378
19.1. Az egyének sugárérzékenységében megnyilvánuló különbségek, az egyéni különbségek genetikai háttere	379
19.2. Az egyéni sugárérzékenység mérésére alkalmazható eljárások	381
19.2.1. Klonogén, vagy kolónia-képzőassay	383
19.2.2. Lágymag teszt	383
19.2.3. Sejt-proliferációs vizsgálatok	384
19.2.4. Mikronukleuszassay	385
19.2.5. Kromoszóma aberrációk mérése	385
19.2.6. Egy-sejt elektroforézisassay	386
19.2.7. A gén-expresszióban sugárhatásra bekövetkező változások mérése valós idejű polimeráz lánreakcióval	387
19.2.8. A sugárhatásra bekövetkező gén-expressziós változások mérése mikroarray segítségével	387
19.3. Daganatos betegek egyéni sugárérzékenységére vonatkozó saját vizsgálatok és irodalmi adatok	388
19.4. Az egyéni sugárérzékenység tanulmányozása mikroarray vizsgálatokkal	391
19.5. Daganatok sugárterápiás válaszreakcióinak a becslése	394
19.6. Mellékletek	396
Irodalomjegyzék	403
20. Biológiailag effektív dózis (BED) alkalmazása a teleterápiában – számolási feladatok	407
20.1. Elmélet: BED számítása	407
20.1.1. Feladatok	408
20.2. Elmélet: BED számítása időfaktorral	420

20.2.1. Feladatok	420
Irodalomjegyzék	425
21. Biológiai izoeffektív dózis (EQD₂) számítása	428
21.1. Elmélet: EQD ₂	428
21.1.1. Feladatok	429
21.2. Elmélet: inkomplett repair	434
21.2.1. Feladatok	434
21.3. Elmélet: korrekciós dózis α/β ismerete nélkül	436
21.3.1. Feladatok	438
Irodalomjegyzék	441
22. Brachyterápia sugárbiológiai hatásai – számolási feladatok	444
22.1. Elmélet: HDR brachyterápia	444
22.1.1. Feladatok	445
22.2. Elmélet: LDR brachyterápia – folyamatos dózisleadás	450
22.2.1. Feladatok	452
22.3. Elmélet: LDR kezelés átalakítása biológiailag ekvivalens HDR kezeléssé a Liversage-egyenlet alapján	458
22.3.1. Feladatok	459
22.4. Elmélet: LDR brachyterápia permanens implantátumokkal	460
22.4.1. Feladatok	461
Irodalomjegyzék	463
23. Protonterápia sugárbiológiai hatásai	465
23.1. Protonterápia rövid történeti áttekintése	465
23.2. A protonterápia fizikai alapjai	466
23.2.1. Proton kölcsönhatása az anyaggal	466
23.3. Gyorsítók	469
23.3.1. Ciklotron	469
23.3.2. Szinkrotron	473
23.4. Szállítási rendszer	475
23.4.1. Passzív széles szórt nyaláb technika	475
23.4.2. Aktív, keskeny pásztázó (szkennelt) nyaláb technika	477
23.5. Proton specifikus besugárzástervezés	479
23.5.1. Passzív széles nyalábú technika esetén alkalmazott standard besu- gárzástervezés	479
23.5.2. A pásztázó (szkennelt) keskenynyaláb technika és intenzitás mo- dulált protonterápia	481
23.5.3. Betegpozicionálás és rögzítés	481
23.6. A nehéz ion és protonterápia sugárbiológiája	481

23.6.1. Másodlagos sugárzás	483
23.7. Az LQ modell alkalmazása a nehéz ion és protonterápiában	483
23.8. Feladatok	485
Irodalomjegyzék	488
24. Tesztsorok	491
24.1. Sugárbiológia teszt kérdések I.	491
24.2. Sugárbiológia tesztkérdések II.	495
24.3. Sugárbiológia tesztkérdések III.	499
24.4. Megoldások	503
25. Meghatározások	504

1. fejezet

A sugárbiológia ismeretek jelentősége a klinikai diagnosztikában és terápiában, korai kezdetek

Sáfrány Géza és Lumniczky Katalin

A sugárbiológia az ionizáló sugárzás élő szervezetre gyakorolt hatásait tanulmányozza. A sugárbiológiai ismeretek nélkülözhetetlenek azok számára, akik a sugárterápia, a radiológia, a nukleáris medicina vagy a sugárvédelem területén dolgoznak. A sugárbiológiai ismeretekre több okból is szükségünk van, ha ionizáló sugárzással dolgozunk. Először is, meg kell értenünk azt, hogy az ionizáló sugárzás miért károsítja az emberi, ill. az állati és egyáltalán az élő szervezetet. Ha tudjuk azt, hogy milyen károsító folyamatok jönnek létre a szervezetben, akkor adott esetben ezeket a hatásokat könnyebben ki tudjuk védeni, ill. ha ezek a károsodások már bekövetkeztek, akkor a sugárbiológiai ismeretek tükrében módosítani, kezelni is tudjuk őket.

A sugárbiológiai ismeretek fontosságát akkor érthetjük meg igazán, ha időben visszamegyünk az ionizáló sugárzás felfedezéséig, kezdeti alkalmazásáig. Az ionizáló sugárzással foglalkozó tudományok és a sugárbiológia kezdeteit többben a Krisztus előtti 300-as évekre teszik, amikor is Epicurus foglalkozási eredetű tudőmegbetegedést írt le bányászoknál, ami jelenkori feltevések szerint a bányákban jelenlévő radon miatt alakult ki. Hasonlóan kérdéses lehet a sugárzással, radonnal való kapcsolata az 1556-ban Agricola által cseh és szászországi bányászoknál leírt tudő megbetegedéseknek. Az ionizáló sugárzásokkal kapcsolatos tudományok bizonyított kezdete 1895, amikor is Röntgen felfedezte az általa X-sugárzásnak elnevezett, láthatatlan, katódsugárcsőből eredő sugárzást. Felfedezéséért Röntgen 1901-ben megkapta az első fizikai Nobel-díjat. Az egyik első, ma is megtalálható röntgenfelvétel 1895-ben készült Röntgen feleségének a kezéről. Egy má-

sik, ma is megtekinthető felvétele Röntgen egyik nyilvános előadásán került sor, amikor is egy svájci anatómus professzort kért meg, hogy tegye a kezét a sugárnyaládba. A keze alatt fényérzékeny lemez volt. Gyakorlatilag hónapokon belül már diagnosztikára is alkalmazták a röntgensugárzást. Valószínűleg az első diagnosztikus felvétel egy ittas matróz hátáról készült, amibe kocsmai verekedés során kést szúrtak. A betört késhegyet hagyományos eszközökkel nem találták, röntgensugárzás segítségével sikerült lokalizálni, majd eltávolítani. Már 1896-ban elvégezték az első terápiás célú sugárkezeléseket is. A terápiás alkalmazás elsőségét többen is maguknak követelik, általában bőrfelszíni daganatokat, anyajegyeket kezeltek a kezdetekben.

Becquerel 1896-ban fedezte fel a természetes radioaktivitás jelenlétét urán sókban. Becquerel laboratóriumában 1897-98-ban a Curie házaspár izolálta az első sugárzó izotópokat, a polóniumot, tóriumot, rádiumot. Becquerel, Pierre Curie és Marie Sklodowska-Curie 1903-ban nyerték el felfedezésükért a fizikai Nobel-díjat.

A mesterséges és a természetes eredetű ionizáló sugárzások felfedezésével szinte egyidejűleg bebizonyosodott a sugárzás szövetkárosító hatása is. Kezdetben a röntgenológusok úgy végezték a röntgensövek beállítását, hogy saját kezüket tették a sugárnyaládba. Egy diagnosztikus sugárexpozíció átlagosan 5-20 percig tartott, de nem volt ritka a több órás felvétel sem. Így nem csoda, hogy a röntgensugárzás felfedezése után már hat hónapon belül kimutatták az első sugárzás okozta károsodásokat. Többen is észlelték, hogy a sugárzás bőrpírt, súlyos gyulladásokat, fekélyeket okozhat, de jó ideig ezzel nem foglalkoztak. Egy lehet, hogy igaz anekdota szerint egyik 1920-as radiológus összejövetele a vacsora felszolgálásakor szinte egyetlen résztvevő sem tudta megfelelően használni az evőeszközöket, mivel a sugaras munkával eltöltött hosszú évek következtében az ujjukat vagy a kezüket amputálni kellett a sugársérülések miatt.

Sajnos az ionizáló sugárzás daganatkeltő hatása is rendkívül korán bebizonyosodott. Már 1902-ben megjelentek az első sugárzás okozta bőrdaganatok és néhány évvel később a sugárzás okozta leukémiák is. Valószínűleg az amerikai Clarence Dally volt az első áldozat, aki sugárhatásra kialakuló daganat miatt hunyt el. Dally Edison közvetlen munkatársaként dolgozott és részt vett fluorográfiás készülékek kifejlesztésében. Dally általában a kezében tartotta azokat az anyagokat, amelyekről a röntgenfelvételek készültek. Rövidesen nem gyógyuló fekélyek jelentek meg a kezén, az arca megégett, a haja kihullott, de munkamódszerén nem változtatott. Edison utasítására már túl későn hagyta abba a munkát, mindkét kezét amputálni kellett és végül 1904-ben áttétes rákban halt meg. Marie Sklodowska-Curie esetében is tudjuk, hogy sugárzás okozta leukémiában hunyt el 1934-ben. Azoknak az ionizáló sugárzással foglalkozó úttörőknek az emlékére, akik sugárzás okozta megbetegedésben haltak meg, 1936-ban a hamburgi Szent György Kórház udvarán emlékoszlopot állítottak, amelyre kezdetben 169 név került fel a világ 15 országából, köztük Magyarországról. Az oszlop felirata nyersfordításban a következő: *„A világ összes röntgenológusa, radiológusa, orvosok, fizikusok, kémikusok, technikusok, laboratóriumi munkatársak és kórházi nővérek, akik életüket adták az emberiséget sújtó betegségek elleni küzdelemben. Mindnyájan úttörő tevékenységet folytattak a röntgen-*

sugárzás és a rádium orvostudományban való sikeres és biztonságos alkalmazásának a kifejtésében. A halottak munkájának dicsősége halhatatlan.” Sajnos a sugárzás káros hatásai következtében elhunyt mártírok száma folyamatosan nőtt az idővel, az oszlop betelt, és köréje félkörívben négy hatalmas kőtáblát helyeztek el új, egyre bővülő nevekkal.

Egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy a sugárzás kedvező diagnosztikus és terápiás hatásai mellett foglalkozni kell azzal is, hogy a káros hatásokat hogyan lehet elkerülni, minimalizálni. Érdekes, hogy Fuchs már 1896-ban olyan javaslatokat tett a sugárzás káros hatásainak csökkentésére, amelyek mind a mai napig érvényesek. Javaslatai szerint az expozíciós időt a lehető legrövidebbre kell korlátozni, és nem szabad a sugárforrás közelében tartózkodni. Sajnos tanácsait nem fogadták meg. A frissen alakult Német Röntgen Társaság ugyan már 1898-ban létrehozott egy bizottságot a sugárzás káros hatásainak áttekintésére, de csak 1915-ben publikálták javaslatukat az ionizáló sugárzással dolgozók védelmére. Ebben az évben jelentek meg a Brit Röntgen Társaság sugárvédelmi javaslatai is. A személyi dozimetria első alkalmazója RV Wagner röntgenszó-készítő volt. 1907-ben tudományos kongresszuson jelentette be, hogy sugárzó eszközökkel végzett munkája során fényérzékeny lemezt tart a zsebében, a lemezt a nap végén előhívja, és a lemez elsötétedéséből következtet az elszennvedett sugárdózisra. Sajnos a bejelentés időpontjában már sugárzás okozta daganatos megbetegedésben szenvedett, és egy évvel később meghalt. Talán Wagner korai halála is hozzájárult ahhoz, hogy a film alapú személyi dozimétereket csak 1920-ban vezették be. A. Mutscheller amerikai fizikus volt az első, aki 1925-ben javaslatot tett dózis korlátra, ami 0,2 rem (2 mSv) volt naponta. Véleménye szerint ez akkora havi sugárexpozíciót eredményez, ami egy század része annak a dózisnak, ami enyhe bőrpírt okoz. Meg szeretném említeni, hogy a sugaras munkahelyen dolgozókra érvényes jelenlegi dózis korlát 100 mSv / 5 év.

A sugárvédelmi szabályozás továbbfejlesztésére 1928-ban a 2. Nemzetközi Radiológiai Kongresszuson megalapították a Nemzetközi Röntgen és Rádium Védelmi Bizottságot (International X-ray and Radium Protection Committee, ICRP), amelynek feladata lett volna sugárvédelmi intézkedések kidolgozása. Sajnos a bizottság nem töltötte be feladatát a II. világháború befejezéséig. Az 1950-ben, Londonban rendezett Nemzetközi Radiológiai Kongresszuson nevezték át az ICRP-t „International Commission on Radiological Protection” (Nemzetközi Sugárvédelmi Bizottság), ICRP-re. Az ICRP a sugárvédelem, sugárbiológia legjelentősebb szakértőiből áll, időközönként áttekinti a szakterület legfontosabb tudományos eredményeit, és ezek alapján javaslatokat tesz sugárvédelmi intézkedésekre, amelyek nem kötelező érvényűek, de a sugárvédelmi szabályozással foglalkozó hatóságok gyakorlatilag mindig megfogadják.

Az eddigiekből látható, hogy a röntgensugárzás diagnosztikus és terápiás alkalmazását úgy kezdték meg, hogy a felhasználóknak gyakorlatilag elképzelésük sem volt a várható egészségügyi hatásokról. A hőskor viszonyait Spear egyik 1973-as összefoglalójában meglehetősen iróniával így összegezte: 1886-ban annak, akit aktívan érdekelt Röntgen felfedezése, két választása volt: vagy a diagnosztikus radiológia lehetőségeit kutatta, vagy a biológiai hatásokat vizsgálta. A többség tudatlanul játszott a tűzzel, leégették az

ujjaikat, ezzel figyelmeztetve követőiket. Belőlük lettek az ionizáló sugárzás mártírjai. A kisebbség sugárbiológus lett.”

Az egyik első sugárbiológiai kísérletet Pierre Curie saját magán végezte 1901-ben. Korábban főnöke, Becquerel egy rádium kapszulát felejtett a zsebében, és a kapszula alatt nehezen gyógyuló fekély alakult ki. Ezt a hatást vizsgálva Curie egy rádium kapszulát 10 órán keresztül a kezére rögzített, és nyomon követte a bőrkárosodások kialakulását, majd gyógyulását. A sugárvédelem és a sugárbiológia egy másik úttörője WH Rollins volt, aki 1898-ban súlyos égési sérüléseket szenvedett a röntgensugárzástól. A sugárkárosodások nagy jelentőségét felismerve sugárbiológiai kísérletekbe kezdett. Vizsgálataiban tengerimalacokat sugározott be, és elszörnyedve tapasztalta, hogy a besugárzási időtől függően égések, a szőr kihullása, de az állatok pusztulása is bekövetkezhet. Ezt követően ionizáló sugárzással végzett munkája során sugárfogó szemüveget viselt, a röntgensövet ólom foglalatba helyezte, és a sugármezőt a legszükségesebb területre korlátozta. Lényegében ő alkotta meg a sugármező szűkítésére az első kollimátort is.

Az eddig elmondottakból látható, hogy az ionizáló sugárzás hatására súlyos, akut szövetskárosodással, esetleg halállal járó következmények is kialakulhatnak. Az akut következmények mellett hosszabb távon daganatok szintén megjelenhetnek. Mai, modern tudásunk alapján szervezeti szinten az ionizáló sugárzásnak két biológiai, egészségügyi hatását tudjuk elkülöníteni. Ezek az ún. eleve elrendelt, *determinisztikus*, valamint a véletlenszerű, *sztochasztikus* hatások. Az egészségügyi hatások teljesen függetlenek attól, hogy a szervezetet milyen okból, milyen módon éri a sugárzás. Ugyanazok a szervezeti szintű hatások jöhetnek létre, ha valaki sugárbaesetet szenved el, sugaras munkahelyen dolgozik, vagy pl. ha sugárterápia, vagy radiológiai diagnosztika során éri az ionizáló sugárzás.

A sztochasztikus, véletlenszerű hatásokon a daganatok keletkezését, valamint az öröklődő megbetegedések kialakulását értjük. Ezekre az jellemző, hogy a jelenleg elfogadott sugárhatás modell alapján küszöbdózisuk nincs, tehát a lehető legkisebb sugárdózis, akár egy fogászati röntgenvizsgálat is kiválthat sztochasztikus hatásokat. A későbbiekben látni fogjuk, hogy a sztochasztikus hatások azért alakulnak ki a szervezetben, mert az ionizáló sugárzás mutációkat hozhat létre a sejtekben. A sztochasztikus hatásoknál fontos megemlíteni, hogy magának a hatásnak, pl. a kialakult daganatnak a súlyossága nem függ a dózistól. Ha valakiben kis dózis hatására kialakul valamilyen daganat, az a maga teljes súlyosságában fog megnyilvánulni. A sztochasztikus hatásoknak tehát nem a súlyossága, hanem a gyakorisága függ a dózistól. Minél nagyobb sugárdózist kap valaki, annál nagyobb a valószínűsége annak, hogy benne sztochasztikus hatások alakulnak ki. Természetesen az is előfordulhat, hogy nagy dózist elszenvedett egyénben nem alakul ki megbetegedés, míg kis dózis esetén megjelenik a véletlenszerű hatás. A sztochasztikus hatások közé soroljuk a daganatok keletkezését, amikor is a szomatikus, testi sejteket éri az ionizáló sugárzás, valamint az öröklődő megbetegedések kialakulását, amikor is az ivarsejtekben alakulnak ki mutációk, amelyek esetleg csak generációkkal később okoznak öröklődő megbetegedéseket. A sztochasztikus hatásokról még azt is tudnunk kell, hogy

a látencia időtartamuk adott esetben rendkívül hosszú is lehet. Egyik későbbi fejezetben látni fogjuk, hogy a hirosimai és nagaszakii atomtámadás túlélőiben ma sokkal több sugárzás okozta daganat alakul ki, mint pl. 5-10 évvel az atomtámadás után.

A determinisztikus hatások, mint ahogyan a nevük is mondja, olyan hatások, amelyek egy bizonyos küszöb dózis felett biztosan be fognak következni. A küszöbdózis alatt nem látunk semmilyen szervezeti szintű hatást, viszont a küszöbdózis felett ezek a hatások mindenképpen ki fognak alakulni és a súlyosságuk a dózistól függ. Abban a személyben, aki nagyobb dózist kapott, egyéni variációktól eltekintve, egyértelműen sokkal súlyosabb tünetek fognak kifejlődni. A determinisztikus hatások azért alakulnak ki, mert az ionizáló sugárzás elpusztítja a sejteket. A küszöbdózis megléte nem jelenti azt, hogy a küszöbdózist el nem érő sugárdózisok esetén nem történik semmi. A sugárzás sejtpusztító hatása arányos a dózissal, tehát kis dózissal történő besugárzás esetén is pusztulnak a sejtek. A szervezeti szintű tünetek viszont csak akkor jelennek meg, ha a sejtpusztulás mértéke elér egy olyan szintet, ami az adott szerv működését már jelentősen befolyásolja.

A determinisztikus hatások közé soroljuk a klasszikus sugárbetegség tünetcsoportjait: ezek a vérképző rendszeri - csontvelői szindróma, a gyomor-bél rendszeri szindróma, és az agyi-érrendszeri szindróma. A klasszikus sugárbetegség szindrómái, amint azt az egyik későbbi fejezetben látni fogjuk, az elszennvedett dózis függvényében, egy bizonyos küszöb dózis felett alakulnak ki. Általában már 1,5 Sv egésztest dózis felett megfigyelhetők a csontvelői szindróma tünetei, amelyek az elnyelt dózis függvényében súlyosbodnak. Az LD50 dózis emberben, amikor is kezelés nélkül a besugárzott személyek fele meghal, 3,5-4 Sv; 10 Sv felett alakulnak ki a gyomor bélrendszeri tünetcsoport tünetei, és 15-20 Sv fölött megjelenhetnek az agyi-érrendszeri szindróma jelei. A determinisztikus-hatások közé soroljuk azt is, amikor a sugárterápia során elpusztulnak a daganatos sejtek és a normálszövetek. Sugárterápia következtében sztochasztikus hatások is kialakulhatnak. Mindig számolnunk kell azzal, hogy a sugármezőbe bekerülő egészséges sejtekben mutációk alakulhatnak ki, amely évek, esetleg évtizedek múlva daganatok kialakulásához vezethetnek.

A sugárterápia célja a daganatos sejtek elpusztítása. Az nem kérdéses, hogy az emberi szervezetben nincsen olyan sejt, amit ionizáló sugárzással ne lehetne elpusztítani. Mégis a sugárterápia eredményei korlátozottak. A sugárterápia során sosem az a kérdés, hogy a daganatsejteket meg tudom-e ölni, hanem az, hogy ezt milyen áron, milyen normálszöveti károsodások révén tudom elérni. A sugárterápia során minden esetben egészséges sejtek, szövetek is óhatatlanul belekerülnek a sugármezőbe és a terápiát úgy kell elvégeznünk, hogy elfogadható szintű károsodás alakuljon ki a normálszövetekben. Majd egy későbbi fejezetben részleteiben is szó lesz arról, hogy egészséges szövetekben két fajta sugárkárosodás alakulhat ki: ezek a korai- és a késői normál szöveti károsodások. A korai károsodások általában a frakcionált sugárterápia ideje alatt, de 90 napnál mindenképpen rövidebb idő alatt alakulnak ki. A korai károsodások közé soroljuk például gyulladássos folyamatok, fekélyek, még súlyosabb esetben nekrozis kialakulását a sugármező által befogott normálszöveti területeken. A késői mellékhatások mindig legalább 90 nappal a

sugárterápia megkezdése után alakulnak ki, de akár évek múlva is megjelenhetnek. Mind a korai-, mind pedig a késői normálszöveti károsodások kialakulásának az esélyét jelentősen befolyásolja a sugárterápia során alkalmazott összdózis, frakciódózis és a kezelési idő is. A problémát az esetek többségében a késői mellékhatások okozzák, mivel ezek a terápia befejezése után alakulnak ki, így lefolyásukat már nem tudjuk a terápia módosításával befolyásolni. A késői mellékhatásokra, a korai mellékhatásokkal ellentétben az is jellemző, hogy kialakulásuk után folyamatosan súlyosbodnak, nem gyógyíthatók. Az alkalmazott sugárterápiás protokollokat ezért úgy alakítják ki, hogy a késői károsodások elfogadható gyakorisággal jöjjenek csak létre. Hogy mi az elfogadható gyakoriságú károsodás, az mindig a célszövettől függ. A bőrben késői károsodásként kialakulhat pl. fibrózis vagy telangiectasia. Ezek nem elhanyagolható kozmetikai, lelki problémát okozhatnak a betegben, de ha arról van szó, hogy ezek kialakulásának az árán a daganatos beteg életét meg tudjuk menteni, akkor a beteg ezt el tudja fogadni. Ennek fényében, amennyiben a bőr a fő normálszöveti célpont, akkor kialakíthatók olyan sugárterápiás protokollok, amikor is a betegek jelentős részében ki fognak alakulni ezek a mellékhatások. Ezzel ellentétben, ha pl. a gerincvelő kerül a sugármezőbe, annak károsodása akár teljes bénuláshoz is vezethet. Ebben az esetben nem biztos, hogy a daganatos beteg megköszöni a daganatból való felépülését, ha hátralévő teljes életében tolószékhez és ágyhoz lesz kötve. Ebben az esetben a sugárterápiás protokollt úgy kell kialakítani, hogy a betegeknek csak kis részében alakuljanak ki a mellékhatások.

A sugárbiológia ismeretek tehát azért szükségesek a sugárterápiában, hogy tudjuk, milyen reakciót várhatunk egy adott kezelési protokolltól a normál és a daganatos szövetekben, sejtekben. Ha ismerjük a várható sejtes, szöveti reakciókat akkor megpróbálhatjuk azokat olyan irányba módosítani, hogy a daganatsejtek fokozottan pusztuljanak, az egészséges sejtek pedig nagyobb hatásfokkal javítsák ki a sugárkárosodásokat.

Irodalomjegyzék

- [1] Clarke RH and Valentin J: The History of ICRP and the Evolution of its Policies. ICRP Publication 109:p75-108. 2009.
- [2] Hall EJ: Radiobiology for the Radiologist. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000.
- [3] Kathern RL and Ziemer PL: The First Fifty Years of Radiation Protection – A Brief Sketch. <http://www.umich.edu/~radinfo/introduction/50yrs.htm>
- [4] Memorial to X-ray martyrs, The British Journal of Radiology 102:p351-353. 1936.
- [5] Mitamura: A History of Medical Radiation Safety. The Invisible Light, The Journal of The British Society for the History of Radiology 31:p16-22. 2010.
- [6] Spear FG: Early days of experimental radiology. The British Journal of Radiology 46:p762-76. 1973.

2. fejezet

Az ionizáló sugárzás típusai

Pesznyák Csilla

2.1. Az ionizáló sugárzások fajtái

Sugárfizikai és sugárbiológiai szempontból két alapvető sugárzásfajtát különböztetünk meg: az ionizáló és a nem ionizáló sugárzásokat.

Ionizáló sugárzásnak nevezünk minden olyan sugárzást, amely semleges közegben elektromos töltésű részecskéket (ionokat) hoz létre. Ionizáló sugárzás lehet bármilyen sugárzás, ha részecskeenergiája elegendő ahhoz, hogy a vele kölcsönhatásba lépő atomok és molekulák ionizációjához vezessen. Kisebb részecskeenergiájú sugárzás még nagyobb fluxus mellett sem képes az ionizációra.

Az **ionizáló sugárzások** rendkívül sokfélék lehetnek, de a közös vonásuk az, hogy élő vagy élettelen anyaggal kölcsönhatásba lépve, képesek annak alkotóelemeit ionizálni. Az ionizáció, mint *fizikai* folyamat *kémiai* reakciókat hozhat létre, ami *biológiai* elváltozásokhoz vezethet. Az ionizáló sugarak állhatnak töltött részecskékből, de létrehozhatnak ionizációt semleges részecskék, pl. neutronok is.

Az élő szervezetre hatással lévő sugárforrásokat feloszthatjuk eredetük szerint:

1. természetes sugárforrások
2. mesterséges sugárforrások

Az élő szervezetekhez viszonyított helyzetük alapján:

1. külső sugárforrások
2. belső sugárforrások

A külső források a testünkön kívül találhatóak és eltávolításukkal a sugárterhelés is megszüntethető. A testünk belsejébe kerülő, rövidebb-hosszabb idő alatt lebomló, ill. eltávozó természetes radioaktív izotópoktól származik a belső sugárterhelés. Ilyenek a táplálkozással, a légréssel vagy bőrön keresztül a szervezetbe jutó radioaktív anyagok.

A természetes eredetű sugárterhelést az emberi tevékenység közvetlenül nem befolyásolja, ez mindig jelen van a környezetünkben (pl. kozmikus sugárzás, a testünkben található természetes radioaktív anyagok sugárzása). A természetes eredetű radioaktív anyagok megtalálhatóak a környezet minden elemében: pl. a talajban, az építőanyagokban, a levegőben, az élelmiszerekben, természetes tavainkban és barlangjainkban, és az ivóvízben is.

Radioaktív sugárzás kibocsátásakor (a γ -bomlás kivételével) új összetételű atommag (ún. *leánymag*) keletkezik. Ha a keletkezett atommag ismét radioaktív, a bomlás tovább folytatódik, az egymást követő bomlás sorozatát radioaktív bomlási sornak nevezzük. A radioaktív bomlási sorokban α -bomlások és β -bomlások vannak, amelyeket γ -bomlások követnek. Csak az α -bomlás változtatja meg az atommag tömegszámát, négyel csökkenti, mivel 2 protont és 2 neutronot tartalmazó α -részecske lép ki.

Négy bomlási sort különböztetünk meg attól függően, hogy a bomlási sorban lévő atommagok tömegszáma négyel osztva milyen maradékot ad. Ezek a következők: tórium-sor (Th-232) utolsó eleme Pb-208, felezési ideje 14 milliárd év, neptúnium-sor (Np-237) utolsó eleme Bi-209, felezési ideje 2,14 millió év, urán-238-sor (U-238) utolsó eleme Pb-206, felezési ideje 4,51 milliárd év és urán-235-sor (U-235) utolsó eleme Pb-207, felezési ideje 0,71 milliárd év. A neptúnium-sor első elemének felezési ideje sokkal rövidebb, mint a Föld életkora (4,5 milliárd év), ezért a bomlási sor tagjai már mind elbomlottak, s így csak mesterségesen állíthatók elő.

2.2. Természetes eredetű sugárforrások

Az emberiséget kialakulása óta éri természetes eredetű ionizáló sugárzás. A kozmikus sugárzást és a természetes radioaktív izotópok sugárzását összefoglalóan *háttérsugárzás*nak nevezzük. Ez időben közel állandó, de a Föld egyes részein különböző nagyságú is lehet, és az ott élő lakosság minden tagját egyöntetűen éri. Hazánkban a háttérsugárzástól származó sugárterhelés 3,1 mSv/év, a természetes sugárterhelés jellemző világátlag az ENSZ-nek az Atomsugárzás Hatásaival Foglalkozó Bizottsága (UNSCEAR) 2000-ben kiadott évi jelentése szerint 2,4 mSv/év, a hazánkat érő háttérsugárzás ezt kissé meghaladja. Ez elsősorban a radonnak és leánytermékeinek tulajdonítható.

2.2.1. Kozmikus sugárzás

A kozmikus sugárzást eredete alapján két csoportba sorolhatjuk:

1. **Galaktikus kozmikus sugárzás** – a naprendszeren kívüli térben különböző folyamatok, pl. szupernóva robbanás esetében keletkeznek és gyorsul fel. Összetétele: proton (88 %), α -részecske (11 %) és nehéz magok (1 %). Meghatározó szerepe van a Föld felszínén és a légkör alsó 20 km-es rétegében kialakuló sugárzási terekre, így a lakosság sugárterhelésére. ($E=10^8-10^{20}$ eV)
2. **Szoláris kozmikus sugárzás** – forrása a Nap, a naptevékenységek 11 éves periódusban változnak. Fontos eleme a napkitörés, ahol nagy intenzitású, zömében protonszugárzás lép ki, a Föld felszínén ekkor megnövekszik a sugárzási szint. ($E=10^8$ eV)

Hármas védelem a kozmikus sugárzás ellen:

1. **Naprendszer mágneses tere** – napszél ($E=10^3$ eV proton, $T=11$ év, ionizált plazma) mágneses tere a nagy energiájú töltött részecskék eltérítése révén lecsökkenti a kozmikus sugárzás intenzitását.
2. **Föld mágneses tere** – a nagyenergiájú töltött részecskék jelentős részét befogja, csak viszonylag kis része tud belépni a légkörbe.
3. **Föld légköre** – a belépő nagyenergiájú részecskék a levegő atomjaival ütközve különböző magreakciókkal a szekunder részecskék sokaságát hozzák létre: mezonok, neutronok, γ -fotonok, elektronok, pionok és protonok keletkeznek, ezért a Föld felszínén és a különböző magasságokban a sugárzási tér összetétele változatos.

A kozmikus sugarak egy része magreakciót vált ki a légkör atomjaival ütközve. Kozmogén izotópok – kozmikus sugárzás hatására a sztratoszférában létrejövő izotópok H-3, C-14, Be-7.

A kozmikus sugárzás tengerszinten mindössze 0,27 mSv/év dózisterhelést okoz, 4000 méteres magasságban azonban már 2 mSv/év körüli a hozzájárulása a háttérsugárzáshoz. Egy 8 km magasságban megtett repülőút akár 34 μ Sv/óra dózisteljesítménnyel növelheti a testünk által abszorbeált sugárzási energiát. A kozmikus sugárzás ionizáló és foton komponensétől származó átlag eredő effektív dózisteljesítmény terhelése: 32 nSv/h, illetve 280 μ Sv/év. A kozmikus sugárzás neutronokból származó átlag eredő effektív dózisteljesítmény terhelése: 11 nSv/h, illetve 100 μ Sv/év.

A kozmogén radioaktív izotópok belélegzésétől és nagyobbrészt a fogyasztásától eredő átlag belső sugárterhelése 10 μ Sv/év. Sugárterhelés repülőgépen 7-12 km magasban pl. Európa- Észak-Amerika repülőút alatt 30-45 μ Sv. Űrhajósok sugárterhelése 300-500 km magasságban az űrállomáson 0,3 mGy/nap.

Kozmogén radionuklidok úgy keletkeznek, hogy a világűrben jövő kozmikus részecskezár (protonok, fotonok, müonok) kölcsönhatásba lép a légkör felső részével, mivel

ez a jelenség folyamatos, így a kozmogén radionuklidok mennyisége közel állandó, az esővízben is jelen vannak. Kozmogén radionuklidok közé sorolhatók: H-3, Be-7, Be-10, C-14, Na-22, Si-32, P-32, Cl-36 stb.

2.2.2. Földkérgi eredetű radionuklidok

Földkérgi eredetű radionuklidokat más néven még ősi, teresztriális vagy primordiális radionuklidoknak is nevezik. A kozmogén radionuklidokon kívül ma már csak azok a radioizotópok (valamint bomlástermékeik) találhatók meg a Földön, (a mesterségesen előállítottakat nem számítva) melyeknek felezési ideje összemérhető a Föld korával. A dózisterhelés szempontjából az alapvető elsődlegesen ősi radionuklidok a K-40, Th-232 és U-238. Belégzéssel és élelemfogyasztással a szervezetbe kerülő földkérgi radionuklidok okozta belső effektív dózis évi 0,29 mSv, amelyből 0,19 mSv a K-40-tól, 0,1 mSv U-238 és Th-232 radionuklidoktól származik.

Radon sugárzás

A természetes sugárterhelés több mint a fele (1,26 mSv/év) a Rn-222-től származik. Szabadban gyorsan felhígul, de zárt terekben (lakások, munkahelyek) feldúsulhat. A lakásokban mérhető évi átlagos radon-koncentráció világátlagos 40 Bq/m³, szabadban 5-10 Bq/m³.

A földkérgi eredetű radionuklidok mindhárom bomlási sorából képződik radon:

- Rn-222 izotóp, a *radon* a U-238 urán-sor leányeleme
- Rn-220 a Th-232 tórium sor eleme, neve toron
- Rn-219 a U-235 urán-sor tagja, neve aktion

A természetes eredetű dózis legjelentősebb része a U-238 bomlási sorában található Ra-226 rádiium leányelemeként, α -sugárzással keletkezett Rn-222 radon. Az α -részecskék ionizáló képessége nagy, az anyagban a hatótávolságuk csak néhány 10 μ m. A radon gáz több napos élettartama alatt (felezési ideje 3,82 nap), különösen a laza talaj esetén, akár 1-2 méter mélységből is kiáramolhat, és így a levegőbe, az ember közvetlen közelébe kerül a bomlástermékeivel együtt. A radon a talajból a légtérbe kerül, és szabadban rendkívül gyorsan felhígul, zárt terekben (lakásokban) azonban feldúsul. A lakásokban lévő radonnak is az elsődleges forrása a talaj. A padlón, vagy a repedésein keresztül részben diffúzióval, de leginkább nyomáskülönbség hatására áramlik be. Bizonyos esetekben nem elhanyagolható a magas rádiumkoncentrációjú építőanyagokban keletkezett radon légtérbe jutása sem.

Különösen nagy radon koncentráció értékek mérhetők földalatti üregekben, bányákban, barlangokban, gyógyfürdőkben. A dózis szempontjából nem is annyira a radonnak,

mint inkább a leánytermékeinek van jelentősége. A belélegzett radon nemesgáz legnagyobb részét ki is lélegezzük, csak egy kis rész kerül a véráramba, majd a különböző szövetekbe. A radon rövid életű bomlástermékei (Po-218, Pb-214, Bi-214 és Po-214 mint fémek, ionok) viszont a levegő aeroszol részecskéihez tapadnak. Belélegezve ezek a részecskék megtapadhatnak a légzőszervek szöveteiben, elsősorban a tüdőben. Mivel az aeroszokok megkötődése a tüdőben erősen függ a méretüktől, a tüdő különböző részein az elnyelt dózis is különböző. Ezek a jelenségek nagy valószínűséggel megnövelik a rosszindulatú tüdődagaganatok megjelenésének kockázatát. Egyes településeken az ivóvíznek is nagy a radon tartalma, így annak fogyasztásából eredően nő a lakosság belső sugárterhelése. A lakosság természetes sugárzástól származó átlag dózisa látható a 2.1. táblázatban.

2.1. táblázat. A lakosság természetes sugárzástól származó évi átlag dózisterhelése.

A természetes sugárzás forrása	Átlag évi effektív dózis [mSv]
Kozmikus eredetű sugárzás	0,39
Természetes izotópok külső sugárzása	0,48
Természetes izotópok belégzése	1,26 (1,15 Rn-222)
Természetes izotópok fogyasztása	0,29
Összesen	2,4

2.3. Mesterséges eredetű sugárforrások

A mesterséges sugárterhelés nagyobb része az orvosi diagnosztikából és a sugárterápiából származik. Ennek számbeli értéke átlagosan évente személyenként megközelítőleg 1,5 mSv/év. Ez az érték az elmúlt 10 évben növekvő tendenciát mutat a CT és a PET vizsgálatok számának növekedése miatt. Ezek a képi modalitások egyre jobban elterjednek a világban, sokszor indokolatlanul kiszorítva a klasszikus röntgen képalkotást, aminek viszont a sugárterhelése lényegesen kisebb. A mesterséges eredetű sugárterhelés az éves átlag sugárterheléshez 0,3 mSv/év dózisznövekedéssel járul hozzá. Az orvosi sugárterhelésen kívül figyelembe kell venni az ipari tevékenységek által keletkezett többlet sugárterhelést, valamint a kutatásokból és a fegyverkezésekből származó dózisznövekedést.

2.3.1. Ipari tevékenység által megnövekedett sugárterhelés

Építőanyagok szerepe a megnövekedett sugárterhelésben

Az építőanyagoknak kettős szerepe van, egyfelől lehetnek mesterséges sugárforrások, másfelől, mint árnyékolókat alkalmazzák a sugárvédelemben. A fa építőanyagok mindkét

szempontból elhanyagolhatók, míg a téglá, beton és kő elemek szerepe meghatározó. Ezek az építőanyagok általában megnövelik az épületekben mérhető γ -dózisteljesítményt és radon forrásként sem elhanyagolhatóak. Az építőanyagok természetes radioaktivitása az U-238 és Th-232 bomlási soroktól és leányelemeiktől, valamint K-40 izotóptól ered. Sugárzásuk mértéke függ eredetüktől, geológiai tulajdonságaiktól és a gyártási, feldolgozási technológiától. Az építőiparban hasznosítják a műtrágyagyártás radioaktív melléktermékét, a foszfogipszet. Az alumínium gyártás melléktermékeként keletkező vörösiszapból téglát gyártanak. A szénerőművek mellékterméke a pernye és salak, amit szintén felhasznál az építőipar.

Nukleáris energiatermelés

A nukleáris fűtőanyag ciklus magában foglalja az uránérccek bányászatát ($ZrSiO_4$, ZrO_2), nukleáris fűtőanyaggá történő átalakítását, a fűtőelem kazetták gyártását, az atomerőműben történő energiatermelést, a kiegészítő fűtőelemek tárolását, újrafeldolgozását, a hulladékok kezelését és az erőművek felszámolását. Az uránbányászat és ércfeldolgozás által a lakosságnak többletterhelést a radongáz környezetbe kerülése okoz. Amennyiben a teljes nukleáris üzemanyagciklus globális kibocsátását és annak környezeti hatását vizsgáljuk, megállapítható, hogy az így keletkezett hosszú felezési idejű radioaktív izotópok, amelyek könnyen terjednek a környezetben, mint a H-3, C-14, Kr-85 és a I-129, globális mértékű dózis-hatást is okozhatnak, aminek évi effektív dózis világátlaga megközelítőleg $0,02 \mu Sv$, ami a természetes terhelés mellett gyakorlatilag elhanyagolható.

Nem nukleáris energiatermelés

A nem nukleáris energiatermeléshez tartozik a fosszilis tüzelőanyagok, mint a szén, olaj, földgáz felhasználása. A kőszén, mint minden kőzet, radioaktív izotópokat tartalmaz, ezek: K-40, urán és tórium bomlási sor elemei. A szén elégetése során keletkező szilárd anyagok radioaktivitása az elégetett szén radioaktivitásától és a használt technológiától függ. Az aktivitás nagy része a pernyébe és a salakba kerül, egy csekély mennyiség a füstgázzal a légkört szennyezi. A lakosság szempontjából külső γ többletdózs és a radon belégzésén keresztül belső többletdózs is okozhat. Az olaj és földgáz esetében egyértelműen a gyártási technológia határozza meg a többlet dózisterhelés nagyságát.

Izotópok egyéb ipari felhasználása

Ide tartoznak az izotópok különböző gyártási folyamatai, amik akár jelentősen is hozzájárulhatnak a mesterséges eredetű többlet sugárterhelés megnövekedéséhez. Nem szabad megfeledkezni az élelmiszeripari, konzervipari beavatkozásokról, ahol a cél az élelmiszerek fertőtlenítése, csírátlanítása. Az építőiparban nemcsak az építőanyagok esetében találkozhatunk sugárforrásokkal, hanem a különböző technológiai folyamatok kivitelezésénél is használnak izotópokat, mint pl. lemezzvastagság mérés, vasbetonszerkezet vizsgálat,

szigetelőhabok vastagság és sűrűség mérése, hegesztések minőségellenőrzése. Izotópokat alkalmaznak még a nyomjelzéstechnikában, ahol a radioizotópos nyomjelzők az anyagok megkülönböztetésére, mozgásuk, koncentráció-változásuk, fázisok közötti megoszlásuk követésére szolgálnak úgy, hogy a vizsgált anyagok a tulajdonságaikat nem változtatják meg. A fémiparban és gépgyártásban izotópokat alkalmaznak a fémek és egyéb felületek kopásvizsgálatában, folyadék szintjelzésre, ahol a folyadékok találkozási szintjének mérését végzik, valamint alkalmas füstjelzésre is, mivel ha a sugárzás útjába füst kerül, a sugárzás intenzitása megváltozik.

Felsőoktatásban, kutatóintézetekben folyó kutatásokban, fejlesztésekben szintén alkalmaznak, vizsgálnak radioaktív izotópokat.

2.3.2. Orvosi sugárforrások

Röntgendiagnosztikai vizsgálatok

Röntgendiagnosztikai vizsgálatok közé tartoznak a hagyományos röntgenkészülékekkel készült felvételek, a fogászati röntgen, a mammográfiás felvételek, a fluoroszkópiás vizsgálatok, valamint a CT vizsgálatok. Magyarországon 10 millió/év röntgendiagnosztikai vizsgálatot, valamint több mint 5 millió/év szűrővizsgálatot (emlő, tüdő)végeznek, míg a világon 3,6 milliárdra becsülik számukat. Az UNSCEAR adatai alapján a vizsgálatok száma megdöbbentően gyorsan növekszik, míg 2000-ben 1000 lakosra 330 vizsgálat esett, addig 2008-ban már a vizsgálatok száma elérte a 480-at. Ezek alapján a diagnosztikai vizsgálatokból az egy főre eső évi dózisterhelés 0,4 mSv-ről 0,62 mSv-re növekedett. Az NCRP 2009-es jelentése alapján az Amerikai Egyesült Államokban a CT vizsgálatok 8-10 %-át gyermekeken végezték, aminek indokoltsága megközelítőleg az esetek 35 %-ban megkérdőjelezhető volt. A fogászati röntgen- és conebeam CT-vizsgálatok száma követelhetetlen, mivel igen gyakran a magán fogászatok be sem jelentik, hogy van ilyen típusú diagnosztikai eszközüik. A nemzetközi és hazai szabályozás még fejlesztés alatt van. A fogászati vizsgálatok becsült száma hazánkban megközelítőleg 2-3 millió/év, de valószínűleg ennél lényegesen több. A mammográfiás készülékek sok helyen elavultak, és a szükségesnél nagyobb dózisterheléssel működnek. A hagyományos röntgendiagnosztikai vizsgálatokat mindinkább kiszorítják a CT-vizsgálatok, sok esetben szükségtelenül. Az egyes röntgendiagnosztikai és CT vizsgálatok dózisterhelése a 2.2. táblázatban látható. A legtöbb diagnosztikai központban a vizsgálatok folyamán nem optimalizálják a leadott dózist a beteg anatómiájának és a képminőségének függvényében, hanem előre beállított úgynevezett sablon protokollokat alkalmaznak. Nagyon gyakran nem fordítanak kellő figyelmet a beteg pozicionálására, valamint a képminőséget befolyásoló paraméterek beállítására, így egyes vizsgálatokat akár több alkalommal is meg kell ismételni, hogy a kép alkalmas legyen a diagnózis felállítására. A betegeknek nincs úgynevezett dózisztűlevelük, ahol nyilvántartanák az elvégzett vizsgálatokat és azok által elszennvedett dózisterheléseket, ennek következtében egy beteg akár több központban is elvégeztetheti

az adott vizsgálatot kellő anyagi háttérrel. Az orvosoknak minden esetben mérlegelni kellene, hogy az adott röntgendiagnosztikai vizsgálat kiváltható lenne-e többlet dózisterhelést nem okozó vizsgálati modalitással, mint az ultrahang vagy az MRI (mágneses rezonancia elvén alapuló képalkotás).

2.2. táblázat. Különböző röntgenvizsgálatokból származó többlet dózisterhelés.

Vizsgált anatómiai régió	Effektív dózis [mSv] röntgenvizsgálat	Effektív dózis [mSv] CT-vizsgálat
koponya	0,1	2,0
mellkas	0,4	7,8
has	1,2	7,6
kismedence	1,1	7,1

Izotópdiaosztika és radiofarmakonok

Az izotópdiaosztika nyílt radioaktív izotópokat (radionuklidokat) diagnosztikus vagy terápiás célra használ fel. Képalkotó eszköze a gamma kamera, nevezik még Anger-kamerának vagy szcintillációs detektornak is, és a pozitron emissziós tomográf (PET). Előbbivel ún. *egyfotonos radionuklidok*, míg a PET-tel pozitronsugárzó izotópok detektálására van lehetőség. A gamma kamera segítségével kétdimenziós felvételek készíthetők, valamint SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) üzemmódban rétegfelvételek készítésével a radiofarmakonok háromdimenziós térfogati eloszlását lehet leképezni. A PET képi modalitással rétegfelvételek készíthetők, és ezekből megfelelő szoftverekkel háromdimenziós képrekonstrukciók készíthetők, míg planáris felvételek készítésére nem alkalmasak. A szcintillációs detektorok alkalmasak még egy adott szervben vagy elváltozásban létrejövő aktivitás változás követésére, mérésére, mint pl. a pajzsmirigy jódforgalom vizsgálata, vagy intraoperatív sebészeti eljárásokban történő alkalmazásra. Izotópdiaosztikai módszerekkel vizsgálni lehet a különböző fiziológiás vagy kóros biokémiai és metabolikus folyamatokat. Izotópdiaosztikai vizsgálatok során rövid felezési idejű izotópokat juttatnak be a szervezetbe, és feltérképezik az adott szerv működését. Ilyen típusú vizsgálatok közé soroljuk a jódiotópos pajzsmirigy vizsgálatot, a $^{99\text{Tc}}\text{Mo}$ -nel végzett kardiológiai vizsgálatokat, valamint a csont szcintigráfias vizsgálatát.

Radiofarmakonnak, vagy magyarul radiogyógyszernek nevezzük egy adott gyógyászati cél elérésére vagy egy betegség megállapítására az emberi szervezetbe bevitt (inkorporált), nyitott radioizotópos készítményeket. Felhasználási szempontból megkülönböztünk terápiás, illetve diagnosztikus gyógyszereket, továbbá *in vivo* (= élő szervezetben) és *in vitro* (= élő szervezeten kívüli) radiogyógyszereket. Ezeket a készítményeket öt csoportba sorolhatjuk:

- Radionuklid tartalmú készítmények
- Radioizotóppal való jelzés céljára előállított inaktív készletek
- Radioaktív izotópgenerátorok
- Radioaktív prekursorok
- Radioaktív izotóppal jelzett készletek

Az izotópdiaosztikában leggyakrabban alkalmazott izotópok a 2.3. táblázatban láthatók.

2.3. táblázat. Az izotópdiaosztikában leggyakrabban alkalmazott izotópok.

Izotóp	Felezési idő [óra]	Bomlási mód	γ -foton energia [keV]
TC-99m	6	izomer átalakulás	140
I-123	13	elektron befogás	159
Ga-67	78	elektron befogás	93, 185, 300, 394
In-111	67	elektron befogás	171, 245
Tl-201	73	elektron befogás	80

A PET diagnosztikai vizsgálatok esetében pozitron-sugárzó izotópok bomlása során keletkező nagyenergiájú gamma-foton párok tomográfiás leképezése történik. Mivel az élő szervezetet szerves anyagok építik fel, melyeknek alkotóelemei a szén, nitrogén és oxigén, és ezen elemeknek csak pozitron sugárzó izotópjai léteznek (C-11, N-13, O-15), így a természetes molekulákkal kémiaiilag teljesen megegyező nyomjelző anyagok is szintetizálhatók. Ezeknek az izotópoknak a felezési ideje nagyon rövid, így klinikai felhasználhatóságuk is korlátozott. A klinikai gyakorlatban a fluorral jelölt glükóz analóg, a F-18-Fluoro-Dezoxi-Glukóz (FDG) radiofarmakon terjedt el, aminek a felezési ideje 109,7 perc. Az FDG glükóz transzporterek segítségével jut a sejtekbe, a további metabolizmusban nem vesz részt, így felhalmozódik a sejtekben. Idővel egyensúlyi állapot alakul ki, ami alkalmassá tesz a folyamatok detektálására. A PET-nek jelentős szerepe van az onkológiai diagnózisok felállításában is, mivel a tumoros elváltozások legnagyobb részében jelentős anyagcsere növekedés figyelhető meg. A teljes FDG alkalmazás 85 %-át az onkológiai vizsgálatok teszik ki, de alkalmazzák kardiológiai és neuropszichiátriai vizsgálatokra is. A PET vizsgálatoknál leggyakrabban alkalmazott izotópok a 2.4. táblázatban láthatók.

2.4. táblázat. A PET vizsgálatoknál leggyakrabban alkalmazott izotópok.

Izotóp	Felezési idő [óra]	Maximális pozitron energia [keV]
F-18	109,7	635
C-11	20,4	960
N-13	9,96	1190
O-15	2,07	1720

Az izotópdiagnosztikai vizsgálatok sugárvédelmi szempontból sokkal bonyolultabbak, mint a röntgendiagnosztikai vizsgálatok, mivel közvetlenül a vizsgálat után a radioizotóp kikerül a vizsgálatot végző intézményből, sokszor ellenőrizetlenül szennyezve a környezetet. Izotópdiagnosztikai vizsgálatokat megelőzően a beteget fel kell világosítani a sugárzás veszélyeiről és a vizsgálatot követő biztonsági intézkedésekről, de ennek ellenére is gyakran a családtagok, vagy látogatók kaphatnak sugárterhelést a páciens szervezetéből kilépő sugárzás révén, másrészt a beteg szervezetéből kiürülő radioizotópok megnövelik a környezet radioaktív szennyezettségét, ezáltal a lakossági sugárterhelést. A betegek effektív dózisterhelése különböző izotópdiagnosztikai vizsgálatok esetében a 2.5. táblázatban vannak feltüntetve.

2.5. táblázat. Izotópdiagnosztikai vizsgálatok effektív dózisterhelése.

Vizsgált anatómiai régió	Alkalmazott izotóp	Effektív dózis [mSv]
pajzsmirigy	Tc-99m	0,5
pajzsmirigy	I-123	4,0
vese	Tc-99m	2,0
szívizom perfúzió	Tc-99m	4-10
daganat	FDG	10

Sugárterápia

A sugárterápia legfontosabb feladata a daganatos sejtek, szövetek elpusztítása úgy, hogy a környezetükben lévő ép szövetek a lehető legkisebb mértékben károsodjanak. A terápiás kezeléseket három csoportba sorolhatjuk:

1. *Teleterápia* (Távolbesugárzás). A testtől bizonyos távolságra elhelyezett (külső) sugárforrásból történő kezelés. Az első ilyen berendezések röntgenkészülékek, majd kobalt- és cézium ágyúk voltak, amik nevüket az alkalmazott mesterséges radioizotópokról (Cs-137, Co-60) kapták. A cézium ágyúk technológiai zsákutcának bizonyultak, használatuk nem terjed el, míg kobaltágyúkat ma is használnak a daganatterápiában, főleg a fejlődő országokban, ahol az infrastruktúra fejletlensége

nem teszi lehetővé lineáris gyorsítók telepítését. Sugárforrásként alkalmaztak – és ritkábban még ma is alkalmaznak, főleg bőrtumorok esetében – hagyományos mélyterápiás röntgenkészülékeket, viszont egyre inkább átveszik a sugárzó izotópok helyét a lineáris gyorsítók.

2. Belső sugárkezelés vagy *brachyterápia*. A sugárforrást testüregbe helyezik applikátorok segítségével vagy a szövetekbe szúrt tűkbe helyezik el. Gyakori a méhnyakrák, emlő, prosztatata belső sugárkezelése, de alkalmazzák nyelőcső, orrgarat illetve más tumorok esetében is. Nagy dózisteljesítményű brachyterápia esetében az úgynevezett afterloading (utántöltő) technikát alkalmazzák, sugárforrásként leggyakrabban az Ir-192 izotóp használatos, melynek kezdeti aktivitása rendszerint 370 GBq, felezési ideje 72,4 nap, de az utóbbi években ismét terjednek olyan készülékek is, amelyekben a sugárforrás Co-60, aminek a felezési ideje 5,27 év. Kis dózisteljesítményű brachyterápia esetében úgynevezett *seed*-ket alkalmazunk sugárforrásként, ezek néhány mm-es sugárforrások, amik beültetést követően a beteg testében maradnak, és folyamatosan fejtik ki daganatromboló hatásukat. Leggyakrabban alkalmazott izotópok a I-125 ($T_{1/2} = 60$ nap) és a Pd-103 ($T_{1/2} = 17$ nap).
3. Radioizotóp kezelés. A beteg testébe sugárzó izotópot juttatnak intravénásan vagy megittatják vele. Legismertebb kezelés a jódot halmozó pajzsmirigyrákok jód 131-es izotóppal történő kezelése.

2.3.3. Fegyverkezés

Atomfegyver kísérletek: 1996-ig 520 léghőri atomrobbantást végeztek, 1963-tól az atomcsend egyezmény megkötésével csökken a robbantások által a légkörbe kerülő izotópok mennyisége. A legemlékezetesebb atomrobbantás 1954-ben történt a Bikini-szigeteken, a szigetektől 500 km-es távolságban is nagy radioaktív-anyag hullás volt észlelhető, ami miatt ki kellett költöztetni a lakosságot. Napjainkban Észak-Korea végez atombomba robbantásokat. A lakosság szempontjából elsősorban az élelmiszereket szennyező izotópok, valamint a talajra kiülepedett radioaktív szennyeződések jelentenek veszélyt. A legjelentősebb sugárterhelést okozó izotópok: C-14, Cs-137, Zr-95, Nb-95, Sr-90, Ru-106, Ce-144, I-131, H-3.

2.4. A sugárterhelés meghatározásánál alkalmazott dózismennyiségek

Részecske fluens

A sugárzási tér jellemzésére szolgáló mennyiség. Értéke a sugárzási tér adott pontjában és időben meghatározott érték, aminek nincs statisztikus ingadozása.

$$\Phi = \frac{dN}{dA}$$

- ahol az N a sugárzási tér egy pontja köré írt kis gömb felületén belépő részecskék száma, míg a gömb keresztmetszetének felülete A , mértékegysége m^{-2} .
- Az időegységre vonatkoztatott részecske fluenst fluensteljesítménynek nevezzük.

Kerma (K)

A sugárzási tér jellemzésére szolgáló másik mennyiség a kerma. A szó angol kifejezésből képzett betűszó, ez a „Kinetic Energy Released per unit MAss”, a sugárzás közvetlenül vagy közvetve ionizációhoz vezető elnyelése során energiát átvett részecskéknek juttatott összes kinetikus energia, képlete:

$$K = \frac{dE}{dm}$$

- ahol a dE a közvetetten ionizáló részecskék által keltett ionizáló részecske kezdeti kinetikus energiájának összege a dm tömegű anyagban, mértékegysége a J/kg , azaz Gy (gray).

Dózis

Egy céltárgy által kapott, illetve abban elnyelődött sugárzás mértéke. Sugárfizikában a szöveggörnyezettől függően a dózis, mint mennyiség lehet: elnyelt dózis, szervdózis, egyenérték dózis, effektív dózis, lekötött egyenérték dózis vagy lekötött effektív dózis.

Dózisteljesítmény

A radioaktív sugárzás időegységre jutó dózisa. A dózisteljesítmény gyakorlatban használt egységei: Gy/h , Sv/h .

Elnyelt dózis (D)

A szervezetet ért sugárzás dózisát nevezzük sugárterhelésnek. A dózis azt mutatja meg, hogy a sugárzás egységnyi tömegű anyagban (m) mennyi energiát (E) adott le:

$$D = \frac{dE}{dm}$$

Mértékegysége a Gy (Gray, J/kg), érvényes minden közvetlenül és közvetetten ionizáló sugárzásra és besugárzási geometriára. Az energia átlagolható bármely meghatározott

térfogatra, ezáltal az átlagos dózis az adott térfogatban leadott energia és a térfogatban levő tömeg hányadosával lesz egyenlő.

Az időegység alatti elnyelt dózist elnyelt dózisteljesítménynek nevezzük, mértékegysége a Gy/s (vagy J/kg·s).

$$D' = \frac{dD}{dt}$$

Egyenérték dózis ($H_{T,R}$)

Az R típusú és minőségű sugárzás súlytényezőjével súlyozott, a T szövetben vagy szervben elnyelt dózis:

$$H_{T,R} = w_R \times D_{T,R}$$

ahol w_R a sugárzási súlytényező, $D_{T,R}$ a T szövetben vagy szervben elnyelt dózis átlagértéke. Amikor a sugárzási teret különböző típusú, illetve eltérő w_R súlytényezőjű sugárzások alkotják, akkor a teljes egyenérték dózist a

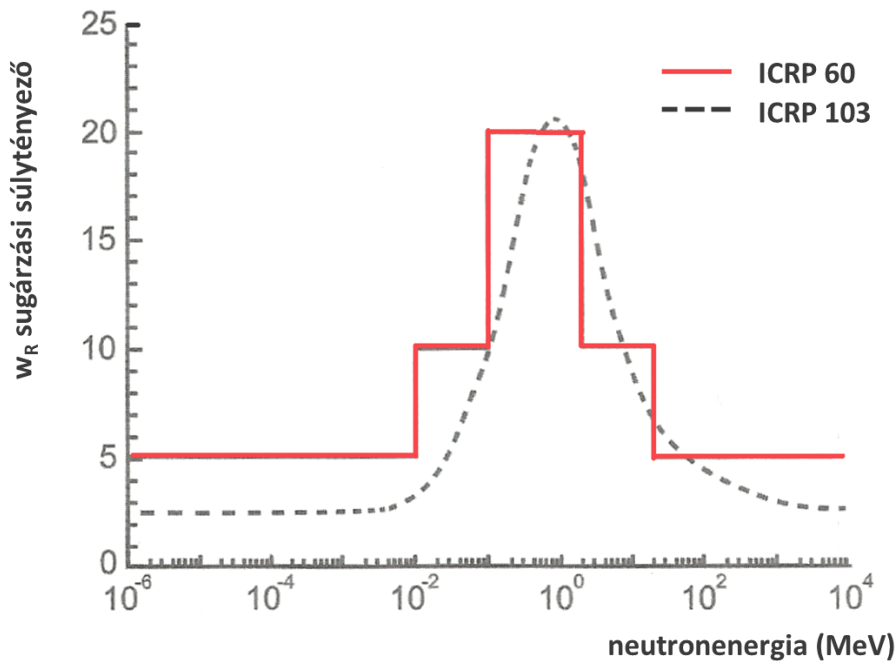
$$H_{T,R} = \sum_R w_R \times D_{T,R}$$

kifejezés adja meg. Az egyenérték dózis egysége: J/kg; neve: Sievert (Sv).

A sugárvédelemben leggyakrabban előforduló típusú és minőségű sugárzások súlytényezőit az ICRP 60-ban (International Commission on Radiological Protection) foglalták először össze, majd a későbbiekben összegyűjtött tapasztalatok alapján az ICRP 103-ban módosították, mindkét ajánlás értékei a 2.6. táblázatban láthatók.

2.6. táblázat. Sugárzási súlytényezők.

Sugárzás fajtája	Sugárzási súlytényező (w_R)	
	ICRP 60	ICRP 103
foton	1	1
elektron, müon	1	1
proton (nem visszaszórt)	5	
proton és pion		2
α -részecske, nehéz magok	20	20
neutronok	5 (< 10 keV) 10 (10 – 100 keV) 20 (100 keV – 2 MeV) 10 (2 MeV – 20 MeV) 5 (> 20 MeV)	folytonos görbével ábrázolták az energia függvényében (2.1. ábra)



2.1. ábra. A w_R súlytényező grafikus ábrázolása az ICRP 60 és ICRP 103 alapján.

Effektív dózis (H_E)

Az emberi test összes szövetére vagy szervére (T) vonatkozó, súlyozott egyenérték dózisek (H_T) összege:

$$H_E = \sum_T w_T \times H_T = \sum_T w_T \sum_R w_R \times D_{T,R}$$

ahol w_T a T szövet vagy szerv súlytényezője, a w_R az R típusú sugárzás súlytényezője, a $D_{T,R}$ az R sugárzástól származó, T szövetben vagy szervben elnyelt dózis átlagértéke. Az effektív dózis egysége: [J/kg], melynek neve: Sievert [Sv].

Az egyes szövetek sugárvédelemben használt szöveti súlytényezője a 2.7. táblázatban látható.

2.7. táblázat. Az ICRP 60 és ICRP 103 ajánlásában található testszöveti súlytényezők.

Testszövet	Testszöveti súlytényező (w_R)	
	ICRP 60	ICRP 103
tüdő, gyomor, csontvelő, vastagbél	0,12	0,12
emlő	0,05	0,12
ivarmirigyek	0,20	0,08
pajzsmirigy hólyag nyelőcső, máj	0,05	0,04
csontfelszín, bőr	0,01	0,01
agy		0,01
nyálmirigy		0,01
maradék	0,05	0,12
összes	1,00	1,00

Lekötött effektív dózis ($H_E(\tau)$)

Radionuklid felvételétől származó, T szervre vagy szövetre vonatkozó és a szöveti súlytényezővel (w_T) szorzott lekötött egyenérték dózisosok ($H_T(\tau)$) összege:

$$H_E(\tau) = \sum_T w_T \times H_T(\tau)$$

ahol τ a lekötött effektív dózis integrálásának időtartama évben megadva. A lekötött effektív dózis egységének [J/kg] neve a Sievert [Sv].

Lekötött egyenérték dózis ($H_T(\tau)$)

Radionuklid felvételétől származó, a T szövetre vagy szervre vonatkozó egyenérték dózis τ időtartamú integrálja:

$$H_T(\tau) = \int_{t_0}^{t_0+\tau} H(t)dt$$

ahol t_0 a radioaktív anyag felvételének időpontja, $H_T(t)$ az egyenérték dózisteljesítmény a T szervben vagy szövetben a t időpontban és τ a felvétel időpontját követően eltelt idő, évben megadva. Amikor τ nincs megadva, akkor felnőttekre 50 éven át, gyermekekre 70 éves korukig kell értelmezni. Mértékegysége: [J/kg] neve a Sievert [Sv].

Lekötött elnyelt dózis ($D(\tau)$)

A mennyiséget az alábbi kifejezés határozza meg:

$$H_{(\tau)} = \int_{t_0}^{t_0+\tau} D(t)dt$$

ahol t_0 a radioaktív anyag felvételének időpontja, $D(t)$ az elnyelt dózisteljesítmény a t időpontban és τ a felvétel időpontját követően eltelt idő. Amikor τ nincs megadva, akkor felnőttekre 50 éven át, gyermekekre 70 éves korukig kell alkalmazni. Mértékegysége: gray [Gy].

2.5. Sugárvédelem alapelvei

A sugárvédelem alapvető célja, hogy senkit se érjen determinisztikus sugárhatás, és a sztochasztikus hatás kockázata elviselhető legyen. A szabályzás tárgya a „többlet”-dózis, tehát a természetes sugárterhelés (legalább is annak emberi beavatkozással nem befolyásolható része) nem tárgya a szabályozásnak.

A sugárvédelmi szabályzás három „hagyományos” alapelve:

1. Indokoltság: a sugárforrás alkalmazásának több előnye legyen, mint kára, az ICRU 103 alapján az indokoltság nem tisztán sugárvédelmi, hanem széleskörű társadalmi feladat.
2. Optimálás: az „alkalmazás” a lehető legnagyobb előnnyel kell, hogy járjon – optimális dózisszint – tervezési alap – ALARA (As Low As Reasonably Achievable) elv alkalmazása a gyakorlatban.
3. Egyéni korlátozás – immissziós és emissziós korlátok – át nem léphetők, ha a tervezési alap helyes volt.

A besugárzások osztályozása az ICRP 103 alapján:

1. A tervezett besugárzások közé sorolható valamennyi (potenciális) sugárterheléssel járó munkafolyamat és valamennyi orvosi célú besugárzás. A munkafolyamatok tervezésekor a dóziskorlátok és dózismegszorítások rendszerét, valamint az optimálás módszerét kell alkalmazni, a diagnosztikai orvosi besugárzásoknál az adott vizsgálatra jellemző irányadó szintek a követendőek. A terápiás besugárzásoknál nincsenek korlátok.
2. Vészhelyzeti besugárzások fordulnak elő a tervezettől eltérő üzemi helyzetek kialakulásakor, balesetekkor. Ilyenkor nem a szokásos dóziskorlátok érvényesek, hanem speciális beavatkozási szintek alkalmazására kerül sor (a vészhelyzeti beavatkozások tervezésénél is fontos a beavatkozás indokoltsága és optimálása).

3. Folyamatosan érheti a lakosságot a természetes háttérnél nagyobb sugárzás valamely meglévő forrásból (pl. korábbi baleset maradványaként). Ilyenkor a lakossági dózis csökkenésére irányuló tevékenységek meghozataláról az erre vonatkozó beavatkozási szintek alapján kell dönteni.

Beavatkozás – Az emberi sugárterhelés csökkentése érdekében történik a beavatkozás, pl. baleset után, az ICRP két alapelvét kell szem előtt tartani:

1. A javasolt beavatkozás több hasznot okozzon, mint kárt, azaz a dózis csökkenéséből adódó haszonnak elég nagynek kell lennie ahhoz, hogy eltűrhető legyen a kár és a költség, beleértve a beavatkozás társadalmi költségeit is.
2. A beavatkozás módját, mértékét és tartalmát úgy kell megválasztani, hogy a dóziscsökkentés nettó haszna, azaz a beavatkozás költségével csökkentett haszon az ésszerűen elérhető legnagyobb legyen.

2.8. táblázat. Sugárvédelmi dóziskorlátok

Munkavállalók.	
Évi 20 mSv effektív dózis 5 évre átlagolva, azaz 100 mSv/5 év, de 1 évben nem lehet több mint 50 mSv	
Szemlencse	150 mSv egyenérték dózis
Bőr	500 mSv 1 cm ² területre átlagolva
Végtagok	500 mSv
Tanulók, gyakornokok 16-18 év között	
Évi 6 mSv effektív dózis	
Szemlencse	50 mSv egyenérték dózis
Bőr	100 mSv 1 cm ² területre átlagolva
Végtagok	100 mSv
Lakosság	
Évi 1 mSv effektív dózis	
Szemlencse	15 mSv egyenérték dózis
Bőr	50 mSv 1 cm ² területre átlagolva

Irodalomjegyzék

- [1] Ballay László, Deme Sándor: Védekezés a külső sugárterhelés ellen, „Sugárvédelem” (szerk: Fehér István, Deme Sándor), ELTE, Eötvös Kiadó, Budapest, p111-154. 2010.
- [2] Clarke RH and Valentin J: The History of ICRP and the Evolution of it's Policies. ICRP Publication, 109:p75-108. 2009.
- [3] Damjanovits Sándor, Fidy Judit, Szöllősi János: Orvosi Biofizika, Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2007.
- [4] Gázsó L, Sáfrány G, Köteles Gy: Az ionizáló sugárzás biológiai hatásai, „Sugáregészségtan” (szerk. Köteles György) Medicina, Budapest, p57-112. 2002.
- [5] Hall EJ: Radiobiology for the Radiologist. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000.
- [6] Helleday T, Lo J, van Gent DC és Engelward BP: DNA double-strand break repair: from mechanistic understanding to cancer treatment. DNA Repair, 6:p923-935. 2007.
- [7] Houtgraaf JH, Versmissen J, és van der Giessen WJ: A concise review of DNA damage checkpoints and repair in mammalian cells. CardiovascRevascMed, 7:p165-172. 2006.
- [8] Köteles György: Fizika az orvoslásban, Fizikai Szemle, 1: 17. 2005.
- [9] Köteles György: Az ionizáló sugárzás hatása az emberi szervezetre, „Sugárvédelem” (szerk: Fehér István, Deme Sándor), ELTE, Eötvös Kiadó, Budapest, p53-78. 2010.
- [10] Memorial to X-ray martyrs, Brit J Rad 102. p351-353. 1936.
- [11] Mitamura: A History of Medical Radiation Safety. The Invisible Light, The Journal of The British Society for the History of Radiology 31. p16-22. 2010.
- [12] Sáfrány G.: A sugárbiológia alapjai, „Nukleáris Medicina” (szerk. Szilvási I.), Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, p79-92. 2010.

- [13] Spear FG.: Early days of experimental radiology. Brit J Rad 46. p762-76. 1973.
- [14] Sükösd Csaba: Magfizika, egyetemi jegyzet, BME NTI
- [15] Tarján Imre, Rontó Györgyi: A biofizika alapjai, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1987.
- [16] Zagyvai Péter: Sugárvédelem, egyetemi jegyzet, BME, NTI
- [17] 31/2001. (X. 3.) EüM rendelet Az egészségügyi szolgáltatások nyújtása során ionizáló sugárzásnak kitett személyek egészségének védelméről
- [18] ICRP, 1990 Recommendation of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, ICRP Publication 60, Volume 21, Nos.1-3, Pergamon Press, Oxford, 1991.
- [19] ICRP, The 2007 Recommendation of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, ICRP Publication 103, Volume 37, Nos.2-4, Elsevier, Amsterdam, 2007.
- [20] International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, Safety Series 115, International Atomic Energy Agency, Vienna, 1996, (Magyar fordítása: Nemzetközi biztonsági alapszabályzat: Az ionizáló sugárzás elleni védelem és a sugárforrások biztonsága. (A fordítás az Országos Atomenergia Hivatal megbízásából készült, Budapest,1996.)
- [21] UNSCEAR Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Vol. I: Sources, Vol. II: Effects, United Nation, New York, 2000.
- [22] UNSCEAR Effects of Ionizing Radiation. United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Vol. I. United Nation, New York, 2008.

3. fejezet

Sugárfizikai és sugárkémiail alapismeretek

Pesznyák Csilla

3.1. Az atom szerkezete, ionizáció, gerjesztés

Minden élő és élettelen test a periódusos rendszer elemeiből (atomokból) áll. Az atomok molekulákat alkotnak, azok pedig bonyolultabb struktúrákat hoznak létre. Az atom szó görög eredetű és oszthatatlant jelent. Az anyagok különböző szerkezetét az atomok, molekulák között kialakuló kötések határozzák meg. Az atom két fő részből áll, az atommagból (átmérője $d = 10^{-15}$ - 10^{-14} m), és a körülötte lévő elektronburokból (átmérője: $d = 10^{-10}$ m). Az atommag protonokból és neutronokból épül fel. A protonok pozitív töltésűek, tömegük $1,67 \cdot 10^{-27}$ kg, töltésük $+1,602 \cdot 10^{-19}$ C, jelük a p . A neutronok semleges elemi részecskék, nyugalmi tömegük $1,675 \cdot 10^{-27}$ kg, töltésük 0 C, jelük az n . A neutront James Chadwick fedezte fel, aki ezért Nobel-díjat kapott. A neutron és a proton közös neve nukleon (magalkotók). Az elektronhéjakon helyezkednek el az elektronok, melyek tömege $9,1 \cdot 10^{-31}$ kg, töltése $-1,602 \cdot 10^{-19}$ C, jelük az e . Amennyiben az elektronok és protonok száma egyenlő, semleges atomról beszélünk. Az atom tömege nagyrészt az atommagban található. Az elemek jelölése: X (vegyjel), alsó index Z (rendszer), felső index A (tömegszám):



Z – rendszer: az atomokban lévő protonok száma, ennek alapján lehet könnyen megtalálni a periódusos rendszerben az elemet

N – neutronsám: az atommagban lévő neutronok száma

A – tömegszám: az atommagban lévő protonok és neutronok száma $A=N+Z$

Az atommagokat a következőképpen csoportosíthatjuk:

1. **Izotópok:** Ugyanazon kémiai elem azonos rendszámú, de különböző tömegszámú atomjai, pl. Az ^{235}U és ^{238}U pl. az urán két izotópja. Ezek az elemek kémiaailag azonosak, magfizikai szempontból eltérő tulajdonságaik vannak.
2. **Izobárok:** az $A = Z + N$ tömegszám egyezik meg, de mind a proton, mind a neutronszám különbözik. A $^{40}_{20}\text{Ca}$ esetében a neutronok száma $N = 20$ és a $^{40}_{19}\text{K}$ -nál a neutronok száma $N = 21$, így ezek például izobárok. Ezek az elemek kémiaailag különböző tulajdonságúak, de magfizikai szempontból hasonló szerkezetűek.
3. **Izotonok:** az N neutronszám egyezik meg, mint például a $^{14}_6\text{C}$ a neutronok száma $N = 8$, a $^{15}_7\text{N}$, a neutronok száma $N = 8$ és $^{16}_8\text{O}$, a neutronok száma $N = 8$ esetében. Ezek az elemek kémiaailag különbözőek, de magfizikailag lehet bennük valami közös.

3.2. Atommodellek

Rutherford kísérlete és atommodellje:

Vékony aranylemezt α -részecskével bombázott. A fólián az α -részecskék nagy része irányváltoztatás nélkül átmegy, nagyon ritkán a részecskék 180° -os irányváltozást szenvednek. A kísérletből levonható következtetések: az atom nem tömör szerkezetű, tömegének nagy része nagyon kicsi helyre koncentrálódik. Ezt a részt nevezte el atommagnak, ami a kísérlet tanulsága szerint pozitív töltésű. Amennyiben atommag körül tetszőleges sugarú pályákon keringenének az elektronok,akkor semmi sem akadályozná meg, hogy folyamatos energiavesztés közben mind jobban meg közelítsék az atommagot, amelybe végül belezuhannának. A Rutherford-féle atom tehát nem lehetne stabil, ezért folyamatos energia-kisugárzást kellene észlelni. A Rutherford-atommodellt Bohr fejleszti tovább.

Bohr-féle atommodell

Bohr új állításokkal egészítette ki Rutherford elméletét. Eszerint az elektron az atomban nem helyezkedhet el bárhol, hanem csak meghatározott távolságokban, kör alakú pályákon ún. *elektronhéjakon* keringhet a mag körül. Bohr másik megállapítása alapján az elektron csak meghatározott nagyságú energiát vehet fel, akkorát, amivel magasabb energiájú pályára léphet. A gerjesztett állapotú atom, energiát sugároz ki, ami után ismét alapállapotba fog kerülni. A kisugárzott energia nagysága azonos a gerjesztés során felvett energiával. Ebből következik, hogy minden pályához csak egy adott energiaszint tartozhat. Sommerfeld vizsgálta a színeképek finomszerkezetét, elemzéseiből arra következtetett, hogy az elektronhéjak nemcsak kör, hanem ellipszis alakúak is lehetnek, amelyek gyújtópontjában helyezkedik el az atommag.

Az atomokban található elektronok kvantumszámokkal jellemezhetők, meghatározzák az elektron energiáját, térbeli elhelyezkedését és a köztük kialakuló kölcsönhatásokat. Négy kvantumszámot különböztetünk meg:

1. **Főkvantumszám (n)** – a Bohr-modellben a főhéjon található elektron energiáját határozza meg, értéke: $n = 1, 2, 3, \dots$ egész számok. Egy adott atomban az azonos főkvantumszámú pályák alkotják a héjakat.
2. **Mellékkvantumszám (l)** – az elektron pálya-impulzusmomentumát jellemzi, csak egész szám lehet, maximálisan $n-1$, ahol n a főkvantumszám, tehát $l = 0, 1, 2, \dots, n-1$.
3. **Mágneses kvantumszám (m)** – a mágneses mező kvantáltságát, az elektron impulzusmomentumának lehetséges térbeli irányítottságát fejezi ki, azaz a mágneses dipólus nagyságát és irányát jellemző mágneses momentum. Az m értékeit a mellékkvantumszám értékéből határozhatjuk meg: $m_l = 0, \pm 1, \pm 2, \dots, \pm l$.
4. **Spinkvantumszám (m_s)** – az elektron saját impulzusmomentumát jelöli, két értéke lehet $m_s = +\frac{1}{2}$ és $-\frac{1}{2}$.

A kötött elektronok az atommag körül csak meghatározott pályákon, azaz energia szinteken mozoghatnak. Az atommaghoz a K pálya van a legközelebb, továbbá a távolság növekedésével megtalálhatók az L, M, N, O és P betűkkel jelölt pályák. Az elektronpályákat az elektronok a Pauli-elv alapján töltik be.

Energiaminimum-elv: A természetben minden az energiaminimumra törekszik. Az elektronok mindig a lehető legalacsonyabb energiaszintű pályára lépnek.

Pauli-elv: Egy atomon belül nem lehet két elektron, amelynek mind a négy kvantumszáma azonos. Ez alapján az n -dik energiaszinten csak $2n^2$ elektron helyezkedhet el.

Hund-szabály: Az azonos energiaszintű alhéjakon a maximálisnál kevesebb számú elektron úgy helyezkedik el, hogy közülük a lehető legtöbb párosítatlanul, azonos spinnel kerül egy-egypályára. A nukleonokra az anti-Hund-szabály teljesül, ugyanis a nukleonok minél hasonlóbb állapotok elérésére törekednek.

3.3. Magmodellek

Magerő: mivel a protonok azonos töltésűek, így taszítják egymást, az elemi részecskék között ható tömegvonzási erők túl gyengék ahhoz, hogy a Coulomb-erők taszító hatását kompenzálják. Ezért tehát a nukleonok között kell, hogy létezzen egy harmadik típusú természetes vonzóerő. Ezt az erőt magerőnek nevezzük, a kölcsönhatást pedig erős kölcsönhatásnak. A mag tömege $M(A,Z)$ kisebb, mint a nukleonok szabad állapotban mért

tömegének összege, a fennmaradó tömegkülönbséget (ΔM) tömegdefektusnak nevezzük.

$$\Delta M = (Zm_p + (A - Z)m_n) - M(A, Z)$$

A magerő, mint vonzóerő miatt a nukleonok potenciális energiája az atommagba való belépéssel csökken. Az atommag energiája jóval kisebb, mint az azt alkotó szabad nukleonok energiáinak összege. Ennek a két energiának ΔE különbségét nevezzük a mag kötési energiájának. A tömeghiány ezzel az energiakülönbséggel egyenlő:

$$\Delta E = \Delta M c^2$$

Az energia mértékegységének az SI rendszerben elfogadott J (joule) helyett, az eV-ot (elektronvolt) használják.

A magerők tulajdonságai:

1. Hatótávolsága a távolság kettőnél nagyobb hatványával csökken, tehát hatótávolságuk lényegében az atommagok méretére korlátozott.
2. A magerők töltésfüggetlenek.
3. A magerők telíthetőek, azaz két komponens közötti kölcsönhatás nagyságát befolyásolja a többi komponens, egy komponens csak korlátozott számú többi komponenssel tud kölcsönhatást létesíteni.

Az az energia a mag keletkezésekor nagy energiájú foton vagy más részecske révén távozik. Három magmodellt különböztetünk meg:

1. **Cseppmodell:** az atommagot egy vízcsepphez hasonlítja, az atommagon belül homogén struktúrát feltételez. A modell feltételezi, hogy az atommagon belül a nukleon sűrűsége állandó, és az atommag felületén elhelyezkedő nukleonok energiája nagyobb, mint az atommag belsejében elhelyezkedőké.
2. **Héjmodell:** az atommagon belül a nukleonok az atomi elektronokhoz hasonló rögzített pályákon mozoghatnak. Az elhelyezkedésüket ugyanazok a szabályok határozzák meg, mint az elektronok elhelyezkedését, tehát érvényes rájuk az energiaminimum elv, a Pauli-elv, anti-Hund-szabály. Kitüntetett nukleoncsoport: α -részecskék.
3. **Összetett modell** – mindkét modell igaznak bizonyult elemeit tartalmazza.

3.4. Ionizáló sugárzások felosztása

Ionizáló sugárzásnak nevezünk minden olyan sugárzást, amely semleges közegben elektromos töltésű részecskéket (ionokat) hoz létre. Az ionizáló sugárzás felosztható:

1. Részecske sugárzás — magsugárzásnak is nevezik, mivel az energia az atommagból származik α (alfa), β (béta), p (proton), n (neutron) sugárzás
2. Elektromágneses sugárzás vagy foton sugárzás, ami kétféle lehet:
 - a) röntgensugárzás, ahol az energia az elektronhéjból származik
 - b) γ -sugárzás, ahol az energia a magból származik

Ionizáló képessége alapján:

1. direkt ionizáló töltött részecskék: α , β , p
2. indirekt ionizáló töltés nélküli részecskék: röntgen, γ , n

Direkt ionizáló sugárhatás következtében közvetlenül a biológiai szempontból fontos molekulában jönnek létre a sérülések, ilyen a sejt DNS kettős lánc. Indirekt sugárhatásról beszélünk, amikor a sugárzás hatására reaktív ionok és szabad gyökök keletkeznek elsősorban az élő szervezeteket alkotó vízből. Az általuk kiváltott reakciók általában a makromolekulákban vagy a membránszerkezetben tesznek kárt.

3.4.1. Részecske- vagy korpuzkuláris-sugárzás

A radioaktív sugárzás kibocsátása az atommag átalakulásának következménye, az instabil mag stabil állapotba kerül. A bomlás lényege, hogy a bomlásban résztvevő atommag energiatartalma csökken, és ez az energia a bomlás által kibocsátott részecskesugárzás energiájává alakulva kijut az atommagból.

Exponenciális bomlástörvény

Egy radioaktív anyagban lévő aktív atommagok N száma csökken, hiszen elbomlanak: $N(t)$ csökkenő függvény. Legyen $(\lambda \Delta t)$ annak a valószínűsége, hogy egyetlen atommag Δt idő alatt elbomlik. Ekkor N atommagból $N \lambda \Delta t$ bomlik el Δt idő alatt.

Az atommagok számának megváltozása (csökkenése) tehát:

$$\Delta N = -N\lambda\Delta t$$

$$\frac{\Delta N}{\Delta t} = -\lambda N(t)$$

$\Delta t \rightarrow 0$ határátmenetben $\frac{dN}{dt} = -\lambda N(t)$, ennek megoldása a $N(t) = N_0 e^{(-\lambda t)}$ — exponenciális bomlástartörvény.

A λ neve bomlásállandó — időegységre eső bomlási valószínűség

Felezési idő: Az a T idő, amely alatt a kezdeti atommagszám a felére csökken, azaz:

$$N(T) = N_0 e^{(-\lambda T)} = \frac{N_0}{2}$$

tehát

$$e^{(-\lambda T)} = \frac{1}{2}$$

Mindkét oldal logaritmusát véve:

$$T = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

Aktivitás: Időegység alatt bekövetkezett bomlások száma

$$A = -\frac{dN}{dt}$$

Felhasználva a korábbi egyenletet: $A(t) = \lambda N(t)$

A radioaktív bomlás statisztikus folyamat! Egy adott atomra vonatkozólag nem lehet megmondani, hogy pontosan mikor bomlik el. Az exponenciális bomlástartörvény csak nagyszámú részecske esetén használható.

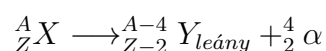
Az aktivitás mértékegysége a becquerel [Bq], 1 Bq aktivitású az az anyag, amiben 1 bomlás zajlik le 1 s alatt. Régebben és még ma is néhol használják, mint az aktivitás mértékegységét a *curie*-t, aminek jele Ci. 1 Ci aktivitás 1 g tiszta rádium (Ra-226) aktivitásának felel meg. A gyakorlatban előfordulhat, hogy egy radioaktív bomláskor szintén radioaktív mag keletkezik, majd ez a folyamat ismétlődik, úgy hogy bomlási sor jön létre, aminek utolsó eleme stabil mag lesz. Zárt térben radioaktív egyensúly alakulhat ki, ha a bomlási sor első elemének nagyobb a felezési ideje, mint az utána következőnek. A radioaktív egyensúly a következő képlettel írható le:

$$\lambda_1 N_1 = \lambda_2 N_2 = \lambda_3 N_3 = \lambda_4 N_4 = \dots$$

α - és β -sugárzás

α -sugárzás

α -bomlás esetén az atommag kétszeresen pozitív töltésű hélium (He) atommagot emittálva kerül stabil állapotba. Az α -bomlás során keletkezett leányelem rendszáma 2-vel, tömegszáma 4-gyel lesz kisebb, mint a kiinduló elemé volt.



Az α -bomlás során az energia és az impulzus általában csak két test, az α -részecske és a visszalökött nuklid között oszlik meg, így az α -részecske kinetikus energiája egyértelműen meghatározható. Ezért az α -sugárzás spektruma vonalás.

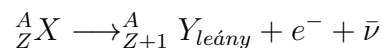
β -sugárzás

A β -sugárzás atommagok bomlásakor keletkező nagyenergiájú elektronokból vagy pozitronokból álló sugárzás. A proton-neutron arány alakul át, a mag tömege nem változik. Lineáris ionsűrűsége – vagyis az egységnyi megtett út alatt keltett ionpárok száma – 1000-szer kisebb, mint az α -sugárzásé. Pályája nem egyenes vonalú, visszaszórás is létrejöhet, spektruma folytonos, így nincs egységes hatótávolsága. A β -bomlás egy, az atommagot alkotó részecske átalakulása során keletkezhet, 3 fajtáját különböztetjük meg:

1. Negatív β^- -bomlás

Neutron-többletű magban: $n \longrightarrow p^+ + e^- + \bar{\nu} (+\gamma)$

- a rendszám (Z) eggyel nő, a tömegszám (A) nem változik, a magból elektronokból álló β^- -sugárzás lép ki

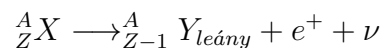


ahol a $\bar{\nu}$ -t antineutrínónak nevezzük.

2. Pozitív β^+ -bomlás

Proton-többletű magban: $p^+ \longrightarrow n + e^+ + \nu (+\gamma)$

- a rendszám eggyel csökken, a pozitron (e^+) megsemmisül

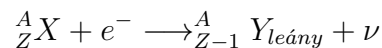


ahol a ν -t neutrínónak nevezzük.

3. Elektron befogás vagy K-befogás

Elektronbefogással: $p^+ + e^- \longrightarrow n + \nu$

A β -bomláskor keletkező leányelem gerjesztett állapotban keletkező atommagja γ -sugárzást bocsát ki



Neutronsugárzás

Egyes magreakciók terméke. A bombázott atommagok gerjesztett állapotba kerülnek, felesleges energiájuktól neutron kibocsátással szabadulnak meg. Elektromos töltéssel nem rendelkezik, ezért csak közvetve ionizál. Neutronsugárzás jön létre a légkör felsőbb rétegeiben, ahol a kozmikus sugárzás részecskéi összeütköznek a levegő molekuláival. A

szabad neutron radioaktív: 10,8 perc felezési idővel szétesik egy protonná, egy elektronná és egy antineutrínóvá, ezért is volt olyan nehéz kimutatni. A neutront Chadwick angol fizikus fedezte fel 1932-ben.

Az atommaggal erős kölcsönhatásba lép. Mivel az atommag elektromos taszítása nem hat rá, ezért könnyen behatol az atommagba, s oda befogódik. A keletkezett atommag általában nem stabil. Ezért neutronsugárzásnak kitett anyagokban radioaktív atommagok jönnek létre, az anyagok felaktiválódnak.

Kölcsönhatásainak fajtái:

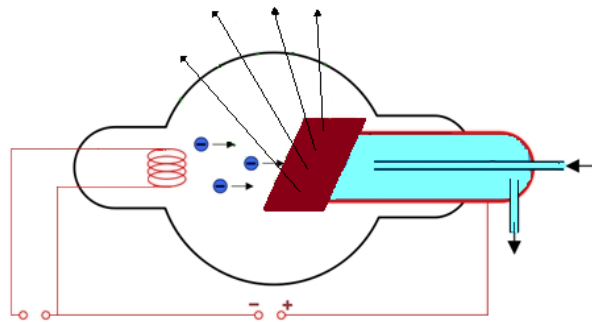
1. **Rugalmas szóródás:** rugalmas ütközés, proton és neutron tömege egyenlő. A proton ionizál.
2. **Rugalmatlan szóródás** (jellemzően 5 MeV felett): a neutronnal kölcsönható atommag gerjesztett állapotba kerül, majd γ vagy α kibocsátás történik.
3. **Neutron-befogás:** az atommaggal erős kölcsönhatásba lép. Mivel az atommag elektromos taszítása nem hat rá, ezért könnyen behatol az atommagba, s oda befogódik. A keletkezett atommag általában nem stabil, ezért neutronsugárzásnak kitett anyagokban radioaktív atommagok jönnek létre, az anyagok felaktiválódnak.
4. **Maghasítás** (>100 MeV): magtöredékek, neutronok, γ -sugárzás keletkezik.

Neutronsugárzás hatására pl. az uránatom magja két közepes atommagra esik szét, miközben neutronok és energia keletkezik. A hasadása során több neutron is kiléphet egyszerre egy magból, a kilépő neutronok száma átlagosan 2,4 gyors neutron, amik újabb hasadásokat okozhatnak, ezzel láncreakciót hozva létre.

3.4.2. Elektromágneses vagy foton sugárzás

Röntgensugárzás keletkezése

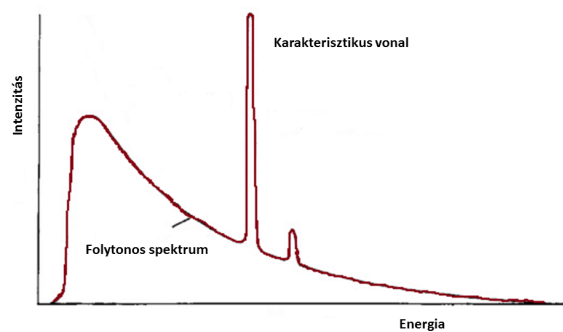
A röntgensugárzás diszkrét atomi elektronállapotok közötti átmenetektől vagy nagy kinetikus energiájú töltött részecskék lefékezése során keletkezik. A röntgensugárzást a foton energiatartománya határozza meg, hogy a sugárzás diagnosztikai vagy terápiás célokat szolgál. A röntgensugárzást röntgensőben lehet előállítani, ami olyan üvegcső, amiben vákuum van. Ebben helyezik el a katódot, amit fűtőáramkör segítségével izzítanak, ennek hatására folyamatosan elektronokat bocsájt ki. A cső másik végében az anód található, a két elektróda közé kapcsolt nagyfeszültség hatására a katódból kilépő elektronok felgyorsulnak és az anódra csapódnak. Ennek hatására fékezési és karakterisztikus röntgensugárzás keletkezik, míg a becsapódó elektronok energiájának nagyobb része hővé alakul át, ezért az anódot folyamatosan hűteni kell. (3.1. ábra)



3.1. ábra. A röntgenső sematikus rajza.

A fékezési sugárzás a beeső nagyenergiájú elektron és az atommag erőterének kölcsönhatásából származik, csak akkor jön létre, ha az elektronnak megfelelően nagy energiája van az elektronhéjak között áthaladni. A röntgensugárzást az anódba ütköző és az anód atommagjainak erőterében lefékeződő elektronok keltik, innen a fékezési röntgensugárzás elnevezés. A fékezési röntgensugárzás energia spektruma folytonos.

Karakterisztikus röntgensugárzás akkor keletkezik, ha a becsapódó elektron az atom egyik belső héj-elektronjával ütközik. Ennek feltétele, hogy a beeső elektronnak megfelelően nagy energiája legyen ahhoz, hogy a belső héj-elektron kötési energiáját legyőzve az atomot ionizálja. Ekkor a belső elektronok valamelyike kiszakad az atomi kötélekből, és az így keletkezett üresemre az anód atomjának külső héjáról elektron léphet be, ezzel csökkentve az atom összenergiáját úgy, hogy az energiakülönbséggel azonos energiájú fotont sugároz ki. A röntgensugárzást nem a beeső elektronok, hanem az általuk gerjesztett atomok hozzák létre. Nagy csőfeszültség esetén megfigyelhető, hogy a fékezési röntgensugárzás folytonos spektrumára vonalas spektrum szuperponálódik (3.2. ábra). A karakterisztikus spektrum emissziós vonalai az anód anyagára jellemzőek.



3.2. ábra. A röntgensugárzás spektruma.

γ -sugárzás

A γ -sugárzás az atommag gerjesztett állapotának megszűnésekor kisugárzott elektromágneses sugárzás, ahol a kibocsátó atommagnak sem a rendszáma, sem a tömegszáma nem változik meg. Az atommag gerjesztett állapotának időtartama különböző lehet: általában igen rövid (10^{-18} - 10^{-13} s). Ez azt jelenti, hogy pl. egy β -bomlás után β -részecske kibocsátásával majdnem egyidejűleg γ -foton is keletkezik, ezeket az izotópokat vegyes sugárzóknak nevezzük, mérésnél a két sugárzás nem különíthető el. A gyakorlatban alkalmazott radioaktív izotópok túlnyomó többsége vegyes sugárzó.

Előfordulhat, hogy a gerjesztett állapot mérhető ideig, néhány percig, óráig, esetleg néhány napig is fennáll, az atommag mérhető felezési idővel kerül át nagyobb energiájú, ún. metastabilis állapotból alapállapotba. Ezt a jelenséget magizomériának hívjuk, azokat az atommagpárokat pedig, amelyek tömegszáma és rendszáma megegyezik, és csak energiatartalomban különböznek, izomér magoknak nevezzük.

Különleges γ -sugárzás keletkezik pozitronok elektronokkal történő megsemmisülésekor, ezt a folyamatot annihilációnak nevezzük. Ilyenkor az energia- és impulzus megmaradás miatt nem egyetlen, hanem 2 γ -foton keletkezik. Ezek mindegyikének energiája 511 keV, s egymással gyakorlati szempontból ellentétes irányba (180° -os szögben) haladnak.

A γ -sugárzásnak nagy áthatoló képessége van, ritkán lép kölcsönhatásba az anyaggal, amin keresztülhalad. Elektromosan semleges, ezért sem elektromos, sem mágneses térrel nem lehet eltéríteni.

3.5. Sugárzás és anyag kölcsönhatása

A sugárzás az anyagon áthaladva különböző kölcsönhatásokat hoz létre, egy része elnyelődik, bizonyos része szóródhat, és egy része keresztüljut az anyagon. A közeg kölcsönhatásra képes alkotórészei az elektronok, az atommag és az atomok elektromágneses tere. A közeg és a sugárzás közötti kölcsönhatás lehet:

1. közvetlenül ionizáló sugárzás, ilyen az α -, β -, γ -, röntgensugárzás. Ezek képesek az elektronoknak azok ionizációjához elegendő energiát átadni.
2. közvetve ionizáló sugárzás, ilyen a neutronsugárzás, ami atommagokkal való kölcsönhatás során ionizációra képes részecskéket kelt.

A sugárzás által, sokszoros ütközés folyamán átadott energia az esetek 60 %-ban nem okoz ionizációt, csak gerjesztést eredményez, ami a közeg termikus energiáját növeli.

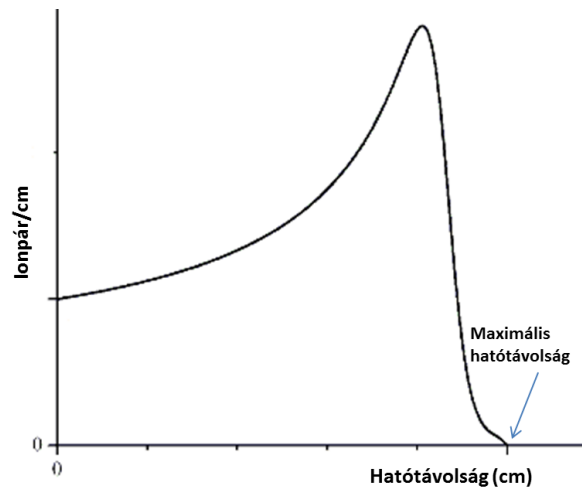
A különböző sugárzások ionizáló képességét két mennyiséggel jellemezhetünk:

1. lineáris ionsűrűség – az adott részecske l hosszúságú pályán n ionpárt hoz létre, akkor a lineáris ionsűrűség n/l .

2. lineáris energiaátadási tényező (LET – Linear Energy Transfer) – a sugárzásnak az anyagi közegben megtett rövid, lineáris útszakaszán bekövetkező kinetikus energia változás, amivel ionizációt, gerjesztést vagy szekunder sugárzást hozott létre.

3.5.1. Az α - és β -sugárzás kölcsönhatása az anyaggal

Az α -részecskék hatótávolsága levegőben néhány cm, vízben, élő szervezetben néhány $10\ \mu\text{m}$, kezdeti energiája néhány MeV. Az α -részecskék ionizáló képessége pályájuk elején megközelítőleg állandó, majd elkezdi csökkenni az energiájuk, nő a fajlagos ionizáló képességük (az egységnyi úthossz alatt keltett ionpárok száma). A pályája legvégén elveszti összes többletenergiaját és elveszti ionizáló képességét, ez a folyamat az 3.3. ábrán látható. Az ionizáció egyenes úton történik, mivel tömege lényegesen nagyobb, mint a vele ütköző elektronok tömege.



3.3. ábra. Az α -sugárzás ionizáló-képességének változása az anyagban.

Sugárvédelmi szempontból mint belső (lenyelt, belélegzett) sugárforrás veszélyes, mivel nagy a LET értéke, energiáját rövid útszakaszon adja le, jelentős mértékű a szövetkárosító hatása.

A β -sugárzás hatótávolsága nagyobb, mint az α -részecskéké, mivel fajlagos ionizációs képességük kisebb. Az elektronok teljes energiájukat az elektronokkal, valamint az atommagokkal történő rugalmatlan ütközés során, továbbá fékezési sugárzás kibocsátása révén képesek elveszteni. Az ütközések során irányuk is nagymértékben megváltozhat, pályájuk az anyagban nem egyenes vonal, ezért szükséges az átlagos hatótávolság fogalmának bevezetése. Az átlagos hatótávolság az a behatolási mélység, amely alatt az elektronok száma a felére csökken.

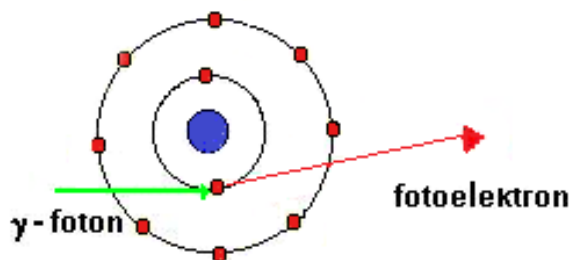
3.5.2. A γ - és röntgensugárzás kölcsönhatása az anyaggal

A röntgensugárzás és az anyag kölcsönhatása a fotonok energiájától függ, de alapvetően két folyamat jelentkezik: az abszorpció és a szóródás. Az abszorpció során a foton az adott kölcsönhatásban a teljes energiáját átadja az anyagnak és elnyelődik. A szóródás részleges energiaátadást jelent, mely során a foton haladási iránya megváltozik. A legismertebbek a következő kölcsönhatások:

- a) **Fotoelektromos abszorpció (fotoeffektus):** γ - és röntgensugárzás energiáját teljesen elnyeli egy atomi elektron. A foton impulzusát átveszi az atom. Amennyiben a beeső sugárzásnak elég nagy az energiája, ki tudja az elektront szabadítani a mag vonzásából. A folyamat energiaátadás egyenlete:

$$h\nu = \frac{1}{2}mv^2 + E$$

ahol, $h\nu$ az elnyelt foton energiája, E az elektron kötési energiája és $\frac{1}{2}mv^2$ az elektron mozgási energiája. A folyamat a 3.4. ábrán és a 3.1. animáción látható.



3.4. ábra. A fotoelektromos abszorpció ábrázolása.

3.1 Animáció. Animáció: *Fotoeffektus*

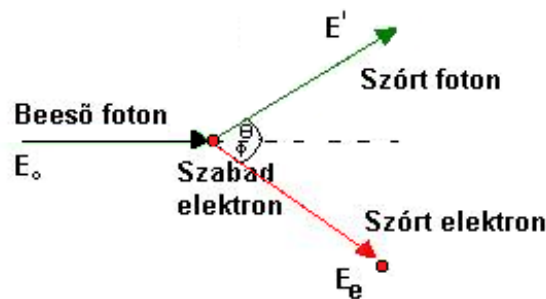
A mozgási energiával rendelkező, távozó elektron az adott közegben másodlagos röntgensugárzást is kelthet. A fotoeffektus csak kis energiákon (<3-400 keV, diagnosztikus röntgentartomány) jön létre.

- b) **Compton-szóródás:** ütközés jön létre a beeső foton és a közeg egy elektronja között. A foton nem adja át teljes energiáját az elektronnak, de az átadott energia így is fedezi az elektron kiszakításához szükséges energiát és a mozgáshoz szükséges

kinetikai energiát. A maradék energiával egy szórt foton a beeső foton pályájával bizonyos szöget bezáró útvonalon halad tovább.

$$h\nu = E_{köt} + \frac{1}{2}mv^2 + h\nu'$$

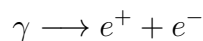
ahol, a $h\nu$ az elnyelt foton energiája, $E_{köt}$ az elektron kötési energiája és $\frac{1}{2}mv^2$ az elektron mozgási energiája és a $h\nu'$ a szórt foton energiája. Az energiaátadás valószínűsége függ a közeg rendszámától, az eredeti foton energiájától és a szórás szögétől. A folyamat a 3.5. ábrán és a 3.2. animáción látható.



3.5. ábra. A Compton-szórás ábrázolása.

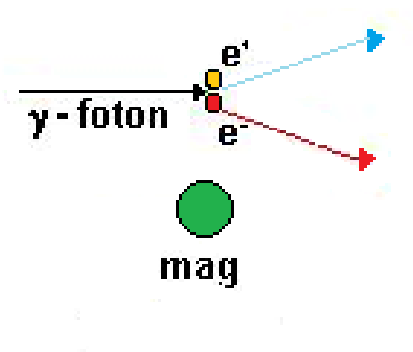
3.2 Animáció. Animáció: *Compton-szórás*

- c) **Párkeltés:** az elektromágneses sugárzás energiája meghaladja a 1,02 MeV-ot, akkor a foton energiájának egy része pozitron-elektron párt kelt.



Mivel az elektron és a pozitron nyugalmi energiája egyaránt $m_0c^2 = 511 \text{ keV}$, ezért kell a párképződéshez legalább 1,02 MeV energia. A foton energiájának 1,02 MeV feletti részét az elektron-pozitron pár mozgási energia formájában veszi át. Az impulzus-megmaradás törvény alapján szükség van egy további részecskére, ami átveszi a beeső foton impulzusának egy részét, ez lehet az atommag, vagy atomi elektron. A folyamat a 3.6. ábrán és a 3.3. animáción látható.

- d) **Koherens szórás:** a foton és az elektronehéj között létrejövő kölcsönhatás, a beeső foton haladási iránya megváltozik, de energiája nem változik. Leggyakrabban 10-100 keV energiájú fotonok esetében jön létre.
- e) **Fotodezintegráció:** nagyenergiájú, 1,65 MeV feletti γ - vagy röntgensugárzás esetén jöhet létre, a folyamat neutron kilökődéssel jár.



3.6. ábra. A párkeltés ábrázolása.

3.3 Animáció. Animáció: *Párkeltés*

Élő szervezetekben létrejövő kölcsönhatások esetében a kölcsönhatás típusa függ a foton energiájától, ez a következőképpen csoportosítható:

1. 50 keV-ig fotoelektromos abszorpció
2. 60-200 keV fotoelektromos abszorpció és Compton-hatás egyaránt előfordulhat
3. 200 keV-2 MeV tartományban a Compton-hatás dominál
4. 5-10 MeV tartományban a Compton-hatás és a párképződés egyaránt előfordul (ez felel meg legjobban a sugárterápiás kezelések energia tartományának)
5. 50-100 MeV a párképződés a meghatározó

3.5.3. Sugárgyengítési törvény

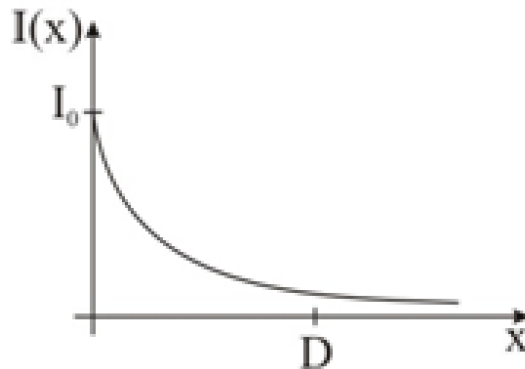
Párhuzamos röntgensugár-nyaláb I_0 kezdeti intenzitással egy D vastagságú anyagon halad át. Ha az anyag szélétől x távolságban egy nagyon vékony dx vastagságú réteg határán az intenzitás $I(x)$, akkor ezen a dx rétegen belül az intenzitás csökkenése $-dI$, ami arányos a dx vastagsággal és az intenzitás $I(x)$ értékével, az arányossági tényező az anyagra jellemző μ elnyelési együttható:

$$dI = -\mu I(x) dx$$

Ennek a differenciálegyenletnek a megoldása az $x = 0$ -nál, $I(x) = I_0$ kezdeti feltételek mellett:

$$I(x) = I_0 \cdot e^{-\mu x}$$

ezt az egyenletet nevezzük sugárgyengülési törvénynek. A sugárgyengülési törvény szerint az anyagba belépő röntgensugár kezdeti intenzitása az anyag szélétől mért x távolság növekedésével exponenciálisan csökken, ez a 3.7. ábrán látható:



3.7. ábra. A sugárgyengítési törvény grafikus ábrázolása.

Az anyag túloldalán ($x = D$ vastagságnál) kilépő intenzitás ezek szerint:

$$I(D) = I_0 \cdot e^{-\mu D}$$

ahol, I_0 a kezdeti intenzitás, μ az anyagra jellemző elnyelési együttható és D az anyag vastagsága. Ez a képlet csak homogén közegben érvényes.

Ha az anyag homogén, tehát a vonal menti sűrűség állandó, és a sugárzási energiától függő kölcsönhatási valószínűség is az, akkor az anyag egészére értelmezhető a lineáris gyengülési együttható, μ [1/m]:

$$\mu = \sigma \cdot N$$

A μ tehát az egységnyi úthosszon bekövetkező gyengülés valószínűségeként értelmezhető. A σ a sugárgyengüléshez vezető kölcsönhatás valószínűsége egy elektronnal, N az elektronok száma az anyag egységnyi úthosszában (*vonalmonti részecske-sűrűség*) [darab/m], A röntgen- vagy γ -nyaláb anyagon való áthatolása közben a nyalábnak csak az intenzitása csökken, az egyes fotonok energiája nem. Az intenzitás csökkenését a sugárgyengítési törvény írja le. Mivel az anyagok igen kis százalékban homogének az élő szervezetekben, ezért az inhomogén anyagokra vonatkozó sugárgyengítési törvényben szereplő μ elnyelési együttható helyett $\mu_1, \mu_2, \mu_3, \dots, \mu_n$ elnyelési együtthatók átlagával kell számolni, így a törvényt a következő alakban kell alkalmazni:

$$I(D) = I_0 \cdot e^{-\frac{\mu_1 + \mu_2 + \mu_3 + \dots + \mu_n}{n} \cdot D} = I_0 \cdot e^{-\langle \mu \rangle \cdot D}$$

Az élő szervezetet érő, azzal kölcsönhatásokat létrehozó sugárzásokat az abszorpciós együtthatókkal lehet jellemezni. Az egyes kölcsönhatási formákat külön-külön abszorpciós együttható írja le. A részecske teljes energiavesztésére, illetve a közeg ionizációjának bekövetkezésére az ezekből képezett kumulált abszorpciós együttható határozható meg.

$$\mu = \sigma_A \cdot \rho_A \left[\frac{m^2}{m^3} \right]$$

$$\sigma_A = Z \cdot \sigma_e \left[\frac{m^2}{atom} \right]$$

$$\rho_A = \frac{N_A}{V_M} \left[\frac{\frac{atom}{mol}}{\frac{m^3}{mol}} \right]$$

ahol:

- μ – *lineáris abszorpciós együttható* (más néven: makroszkopikus abszorpciós hatáskeresztmetszet, az anyag térfogategységére jutó összes, abszorpcióra „alkalmas” felület)
- σ_e – egy elektronnak az adott típusú és energiájú sugárzás abszorpciójára „alkalmas” felülete (elektron-hatáskeresztmetszet, az elektron, mint objektum felületének és az ütközés bekövetkezése esetén érvényes abszorpciós valószínűségnek a szorzata, [m²/elektron])
- σ_A – atomi hatáskeresztmetszet
- Z : rendszám
- ρ_A – atomsűrűség (az anyag térfogategységében lévő atomok száma [darab/m³])
- V_M – móltérfogat

A lineáris abszorpciós együttható (μ) felírható a következő formában is:

$$\mu = \mu_m \rho$$

ahol, μ_m a *tömeggyengítési együttható*, ρ az anyag sűrűsége.

Az egyes kölcsönhatások esetében más-más jelölést alkalmazunk a gyengítési együtthatók megkülönböztetésére, ez alapján:

1. **Fotoelektromos abszorpció (fotoeffektus):** a gyengítési együtthatót τ ($\tau = \tau_m \rho$), τ_m értéke jellegzetesen függ a röntgensugárzás fotonenergiájától.
2. **Compton-szórás** esetében a *sugárgyengítési együtthatót* a σ betűvel jelöljük ($\sigma = \sigma_m \rho$).

3. **Párváltás** esetében a sugárgyengítési együtthatót a κ betűvel jelöljük ($\kappa = \kappa_m \rho$)

Az emberi szervezet viszonylag nagy részét lágyszövetek képezik, ezek röntgensugárzás elnyelése megegyezik a vízéval.

A lágyszugárzásoknál, ami jellemző a röntgendiagnosztikai vizsgálatokra, főleg a fotoeffektus dominál, és kisebb mértékben megjelenik a Compton-szórás is, így tehát a lineáris gyengítési együtthatót, e két kölcsönhatás lineáris gyengítési együtthatóival jellemezhetjük:

$$\mu = \tau + \sigma$$

Az 1 MeV-nél nagyobb energiatartományokban előfordulhat, hogy mindhárom kölcsönhatás részt vesz a sugárgyengítés létrehozásában, így a fenti képlet kiegészül a párváltás lineáris gyengítési együtthatójával, tehát:

$$\mu = \tau + \sigma + \kappa$$

3.6. Kémiai reakciók és kötések

Kémiai reakciónak nevezzük a molekuláris szinten történő változásokat. A kiindulási vegyület és a keletkező termék szerkezetének összehasonlítása alapján felosztásuk:

- **Szubsztitúció** vagy helyettesítési reakciónak nevezzük, ha valamely molekula atomja vagy atomcsoportja más atommal vagy atomcsoporttal cserélődik ki.
- **Addíció** vagy egyesülési reakciónak nevezzük amennyiben két vagy több molekula egyetlen, új molekulává egyesül.
- **Elimináció** vagy kilépéses reakciónak nevezzük, ha valamely molekulából egy vagy több atom, illetve atomcsoport kihasad.
- **Izomerizáció** vagy átrendeződés az a folyamat, amikor a molekulászerkezet – azaz az atomok, illetve atomcsoportok molekulán belüli kapcsolódása változik meg.

3.6.1. Kémiai kötések

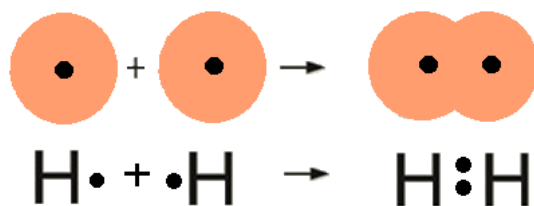
Amennyiben a molekulák sérüléseiről beszélünk, érdemes kicsit részletezni a kémiai reakciókban létrejövő vegyi kötések tulajdonságait. A kémiai kötések atomok, ill. atomcsoportok között kialakuló kapcsolatok, amelyek létrejöttével a rendszer stabilabb (alacsonyabb energiaszintű) állapotba jut. A kémiai kötések felosztása:

- **Elsőrendű kémiai kötések:** azok a kötések, amelyek kialakulása során a kapcsolódó atomok vegyértékhéj-szerkezete megváltozik (úgynevezett intramolekuláris kapcsolatok jönnek létre).

- **Másodrendű kötések:** azok a kötések, amelyek gyenge elektrosztatikus kölcsönhatás révén az anyagi halmazok részecskéi (molekulák, ill. ionok) között alakulnak ki (intramolekuláris kapcsolatok).
- **Kötési energia:** az adott típusú kémiai kötés felbontásához szükséges (vagy a kötés létrejöttékor felszabaduló) energia átlagos értéke, 1 mol anyagra viszonyítva.

Az elsőrendű kémiai kötések közé sorolhatók az ionos és a kovalens kötések. A kovalens kötések között megkülönböztetünk: tiszta, datív és fémes kötést. Az ionos kötések kötési energiája 80-800 kJ/mol. A másodrendű kötések két típusát különböztetjük meg, az egyik a hidrogénkötés, a másika van der Waals-féle kötés.

- **Ionkötés:** Ellentétes töltésű ionok között elektronátadással kialakuló elsőrendű kémiai kötés. Az ionokat a kristályrácsban Coulomb-féle elektrosztatikus vonzóerők kapcsolják össze. Egy adott ionvegyületben a pozitív és a negatív töltésű ionok töltése mindig semlegesíti egymást. Az egyik legismertebb példa a konyhasó (NaCl), ahol az egyszerűen pozitív töltésű Na^+ ionra egy, egyszerűen negatív töltésű kloridion (Cl^-) jut. Az ionvegyületek végtelen térbeli rácsot (ionrács) alkotnak, amelyben a rácspontokon a pozitív és negatív ionok felváltva helyezkednek el.
- **Kovalens kötés:** Ha az atomok között egy vagy több közös elektronpárral kialakuló kötés jön létre, akkor kovalens kötésről beszélünk. A molekula kialakulása előtt az atomok elektronjai az atommag környezetében, atompályákon mozognak. A molekula képződésekor (azaz a kovalens kötés létrejöttékor) az elektron az atompályáról átlép a molekulapályára, innen kezdve ezek az elektronok mindkét kötésben résztvevő atom környezetében megtalálhatók. Molekulapályának nevezzük a kettő vagy több atomhoz tartozó közös elektronok pályáját, amelyek az atompályák átfedéséből alakulnak ki. A Pauli-elv molekulapályákra is érvényes (egy molekulapályán legfeljebb két, ellentétes töltésű elektron lehet). A kötést létrehozó elektronpárt kötő elektronnak, míg a kötésben részt nem vevő elektronpárok a nemkötő elektronpárok nevezzük. Ha két atom között a kapcsolatot egy elektronpár hozza létre, egyszeres kovalens kötésről van szó. A különböző kötések szerkezeti képlettel lehet szemléltetni, ami kifejezi a kapcsolódó atomok minőségét, számát és a kapcsolódás módját, pl. a hidrogén molekula szerkezeti képlete a 3.8. ábrán látható.



3.8. ábra. A hidrogén molekula szerkezeti képlete.

- A kovalens kötések lehetnek apoláris és poláris kötések. Apoláris kötés esetében a molekulában részvevő atomok elektronvonzó képessége (elektronegativitása) megközelítőleg egyenlő, így az elektrópárok egyenlő távolságban tartózkodnak mindkét atomtól, nem alakulnak ki pólusok. Poláris kovalens kötések esetében a kötésben résztvevő atomok közül az egyiknek jóval nagyobb az elektronvonzó képessége, így ennél az atomnál az elektron nagyobb valószínűséggel tartózkodik, így negatív és pozitív pólusok alakulnak ki. A kovalens kötéseknek két fajtája van. Az egyik a σ -kötés (szigma), ami akkor jön létre, ha a kötést létrehozó atompályák és a kötéstengely iránya azonos. A másik a π -kötés (pi), ami akkor jön létre, ha a kötést létrehozó atompályák és a kötéstengely iránya egymásra merőleges. A π -kötés a σ -kötéshez képest gyengébb és könnyebben támadható. Ha a kötésben lévő atomokban két vagy három párosítatlan elektron van, akkor lehetőség van többszörös kovalens kötés létrehozására. A többszörös kötésben az egyik mindig σ -, és a többi mindig π -kötés.
- A kovalens kötés speciális esete a **datív (koordinációs) kötés**: a kovalens kötés úgy létesül, hogy a kötésben résztvevő atom nem egy, hanem két elektrópárral járul hozzá egy kötés kialakításához. Az elektrópárt kötésbe adó atomot elektron donornak, az adott kötéshez elektronnal nem hozzájáruló atomot elektron akceptornak nevezzük.
- **Fémes kötés**: Az elektronszerkezet szempontjából a fémekre jellemző, hogy atomjaik legkülső elektrónhéján (vegyértékhéjon) kisszámú, viszonylag lazán kötött elektronok vannak. Ezek az elektronok a fématomokról leszakadva valamennyi visszamaradt fémionhoz tartoznak. Fémes kötés tehát, a kis elektronvonzó-képességű fématomok között alakul ki úgy, hogy a leszakadó vegyérték-elektronok szabadon mozgó elektrónfelhőként kapcsolják össze a pozitív töltésű fémionokat. A szabad elektronok okozzák a fémek jó vezetőképességét.

- **Hidrogénkötés (hidrogénhíd)** a molekulában kötött hidrogén atom hozza létre a kötést egy másik molekula nagy elektronegativitású atomjával (fluor, nitrogén, oxigén), vagyis egy hidrogénatom létesít kötést két másik atom között. Két molekula között úgy jön létre hidrogénkötés, hogy az egyik molekulában levő nem-kötő elektrópárral rendelkező atom a másik molekula hidrogénjének juttat elektronokat a nem-kötő párból. Így a datív kötéshez hasonló kölcsönhatás jön létre. A másodrendű kötések között ez a legerősebb. (A kötés molekulán belül is kialakulhat, ekkor gyűrűképződés jön létre)
- **van der Waals-féle vagy diszperziós kötés:** A molekulák közötti gyenge kölcsönhatásoknak három típusát soroljuk a van der Waals-erők közé: az orientációs effektust, az indukciós effektust és a diszperziós erőket. A gyenge elektrosztatikus vonzóerőn alapuló és semleges atomok, ill. molekulák között fellépő, a hidrogénkötésnél gyengébb kötőerők. Apoláris molekulák vagy atomok (pl. nemesgázok) töltéssűrűsége fluktuáció révén polarizálódik, a keletkezett gyenge dipólusok lépnek kölcsönhatásba, stabilizálják egymást .

3.7. A sugárzás biológiai hatásának időbeni lefolyása

Az energiaátadás módjai biológiai rendszerben

- **Direkt hatás:** a sugárenergia elnyelődése és a kiválasztott elsődleges folyamat ugyanazon molekulán következik be, amelyen a fixálódott szerkezeti és működésbeli változásokat észleljük.
- **Indirekt hatás:** az energiaabszorpció, majd az általa kiváltott hatás különböző molekulákon jön létre. Legfontosabb példa a szabadgyök képződés, ezek vízben keletkeznek, nagy reakcióképességűek, külső elektronhéjukon páratlan spin elektront tartalmazó atomok, molekula-részek.

A sugárzások biológiai hatását négy fő szakaszra oszthatjuk fel, nevezetesen fizikai, fizikai-kémiai, kémiai-biokémiai és biológiai fázisra. A fizikai és fizikai-kémiai fázis igen rövid idő alatt játszódik le, a folyamat időtartama 10^{-17} - 10^{-12} s időintervallumra tehető. Ebben a két fázisban a következő fizikai és kémiai folyamatok jönnek létre: ionizáció, gerjesztés, disszociáció és hidratált elektron képződés. Pl. ionizáló sugárzás éri a vízmolekulákat, amik ionizálódnak, és különböző vízben lezajló folyamatokat idéznek elő. A leggyakoribb reakciók a következők:

1. $H_2O \longrightarrow H_2O^+ + e^-$ (ionizáció)
2. $H_2O \longrightarrow H^\bullet + OH^\bullet + e^-$ (disszociáció)
3. $H_2O \longrightarrow H_2O^\bullet$ (gerjesztés)

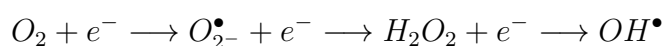
A kémiai-biokémiai fázisban, ami 10^{-10} -1 s időintervallumban realizálódik, a hidratált elektronok reakcióba lépnek a szabadgyökökkel, míg a biokémiai folyamatokhoz az enzim és anyagcsere változások tartoznak. A biológiai fázis jelenségei percek, órák, napok évek alatt jönnek létre. A korai biológiai fázisban (percek, órák) a sejtsztódás károsodása, sejt és szöveti változások jönnek létre, míg a kései biológiai fázisban károsodik az idegrendszer, az emésztőszervrendszer, a vérképzőrendszer, valamint szomatikus és genetikus elváltozások jönnek létre.

3.7.1. Szabadgyök-képződés

A szabadgyökök olyan atomok vagy molekulák, melyek külső elektronhéján egy vagy több párosítatlan elektron található. Ezek az anyagok igen reaktívak, párosítatlan elektronjaik ugyanis energetikailag stabilabb állapot elérésére törekednek. A szabadgyökök számos biológiai folyamatban részt vesznek. Más molekulákkal reakcióba lépve reakciós láncot indítanak el, amely során újabb és újabb gyökök keletkeznek. A folyamat akkor ér véget, ha a gyök egy másik gyökkel reagálva nem reaktív terméket hoz létre. A szabad gyök olyan atom, melynek külső elektronhéján egy páratlan spin elektron van, így ez igen reaktív. Képződhet egy atomból vagy atomcsoportból, molekulából. A szabadgyökök reagálnak egymással vagy a sejt molekuláival, beleértve a vizet is. Reakció során a szerves molekulákból, biomolekulákból is képződhetnek szabadgyökök. A reakciósorozat elsősorban a két sugárérzékeny molekulatípus, a DNS és a membránok többszörösen telítetlen zsírsavmolekuláinak (PolyUnsaturated Fatty Acid) károsítását okozhatják. A szabadgyök-képződéssel a sugárzás hatásának a kémiai szakasza kezdődik meg.

Az oxigén szabad gyök szerepét a rákkeltésben is igazolták. Reaktív oxigéngyökök keletkeznek az oxigén egyvegyértékű reakciójában.

Az oxigén egyvegyértékű reakciója a következő:



Tehát a reaktív oxigén gyökök a következők:

1. szuperoxid-aniongyök, jele $O_2^{\bullet-}$
2. hidroxil-szabadgyök, jele OH^{\bullet}

A légzés során az oxigén számos egy-elektronos redukción megy keresztül a mitokondriális elektron transzport láncban.

Az emberi test fő összetevője a víz, ezért egyike a legfontosabb kémiai reakcióknak a víz ionizációja, radiolízise révén primer és szekunder szabad gyökök képződnek, melyeknek nagy a reagáló képessége.

A primer radiolízis termékei:

1. H^\bullet – hidrogén atom
2. OH^\bullet – hidroxil-szabadgyök
3. e_{aq}^- – szolvatált elektron
4. H^- – hidrogénion

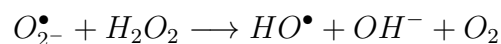
A hidroxil-szabadgyök (OH^\bullet), a szolvált elektron (e_{aq}^-) vagy a H-ion rövid életűek (10^{-10} – 10^{-9} s).

A molekuláris oxigén, önmagában is egyfajta gyök, mivel két párosítatlan elektronja két különböző elektronpályán helyezkedik el, ezeket biradikáloknak nevezzük, és ez az oxigén legstabilabb állapota.

Szuperoxid gyökök (O_2^\bullet): oxigénből keletkezik, egy elektron felvételével. Vizes oldatban hidratálódik és hidroperoxil gyök (HO_2^\bullet) keletkezik, ami oxidáló- és redukálószerként is hat. A szuperoxid gyök keletkezhet enzimatis és biokémiai úton is. Leggyakrabban a mitokondriális elektron transzport folyamatokban, illetve az endoplazmatikus retikulumban keletkezik.

Hidrogén-peroxid (H_2O_2): nem gyök, mivel nem tartalmaz párosítatlan elektront. Viszonylag stabil anyag, könnyen átjut a biológiai membránokon, amire a szabad gyökök ioncsatorna nélkül nem képesek.

Hidroxil-gyök (OH^\bullet): radioaktív sugárzás hatására keletkezik vízből, élő szervezetekben H_2O_2 -ből elektron felvétellel. Ha szuperoxid gyök ionból ered, akkor a folyamatot Haber-Weiss-reakciónak nevezzük:



A hidroxil-gyök az élő szervezet számára a legagresszívebb gyök, a gyakorlatban a keletkezésének helyén és pillanatában fejt ki káros hatását.

Irodalomjegyzék

- [1] Ballay László, Deme Sándor: Védekezés a külső sugárterhelés ellen, „Sugárvédelem” (szerk: Fehér István, Deme Sándor), ELTE, Eötvös Kiadó, Budapest, p111-154. 2010.
- [2] Clarke RH and Valentin J.: The History of ICRP and the Evolution of it's Policies. ICRP Publication 109. p75-108. 2009.
- [3] Damjanovits Sándor, Fidy Judit, Szöllősi János: Orvosi Biofizika, Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2007.
- [4] Gaszó L, Sáfrány G, Köteles Gy: Az ionizáló sugárzás biológiai hatásai ”Sugáregészségtan” (szerk. Köteles György) Medicina, Budapest, p57-112. 2002.
- [5] Hall EJ: Radiobiology for the Radiologist. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000.
- [6] Helleday T, Lo J, van Gent DC és Engelward BP: DNA double-strand break repair: from mechanistic understanding to cancer treatment. DNA Repair 6:p923-935. 2007.
- [7] Houtgraaf JH, Versmissen J, és van der Giessen WJ: A concise review of DNA damage checkpoints and repair in mammalian cells. Cardiovasc Revasc Med 7:p165-172. 2006.
- [8] Köteles Gy: Fizika az orvoslásban, Fizikai Szemle 1:p17. 2005.
- [9] Köteles Gy: Az ionizáló sugárzás hatása az emberi szervezetre, „Sugárvédelem” (szerk: Fehér István, Deme Sándor), ELTE, Eötvös Kiadó, Budapest, p53-78. 2010.
- [10] Memorial to X-ray martyrs, The British Journal of Radiology 102:p351-353. 1936.
- [11] Mitamura: A History of Medical Radiation Safety. The Invisible Light, The Journal of The British Society for the History of Radiology 31:p16-22. 2010.
- [12] Sáfrány G: A sugárbiológia alapjai, „Nukleáris Medicina” (szerk. Szilvási I), Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, p79-92. 2010.

- [13] Spear FG: Early days of experimental radiology. The British Journal of Radiology 46:p762-76. 1973.
- [14] Sükösd Csaba: Magfizika, egyetemi jegyzet, BME NTI
- [15] Tarján Imre, Rontó Györgyi: A biofizika alapjai, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1987.
- [16] Zagyvai Péter: Sugárvédelem, egyetemi jegyzet, BME, NTI
- [17] 31/2001. (X. 3.) EüM rendelet Az egészségügyi szolgáltatások nyújtása során ionizáló sugárzásnak kitett személyek egészségének védelméről
- [18] ICRP, 1990 Recommendation of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, ICRP Publication 60, Volume 21, Nos.1-3, Pergamon Press, Oxford, 1991.
- [19] ICRP, The 2007 Recommendation of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, ICRP Publication 103, Volume 37, Nos.2-4, Elsevier, Amsterdam, 2007
- [20] International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, Safety Series 115, International Atomic Energy Agency, Vienna, 1996, (Magyar fordítása: Nemzetközi biztonsági alapszabályzat: Az ionizáló sugárzás elleni védelem és a sugárforrások biztonsága. (A fordítás az Országos Atomenergia Hivatal megbízásából készült, Budapest,1996.)
- [21] UNSCEAR Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Vol. I: Sources, Vol. II: Effects, United Nation, New York, 2000.
- [22] UNSCEAR Effects of Ionizing Radiation. United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Vol. I. United Nation, New York, 2008.

4. fejezet

Sejtszintű sugárkárosodások, a lineáris energiáttranszfer és a relatív biológiai hatás

Sáfrány Géza és Lumniczky Katalin

4.1. Sugárhatásra kialakuló fizikai-kémiai folyamatok

Az előző fejezetben röviden áttekintettük az ionizáló sugárzás szervezeti szintű biológiai hatásait. A szervezeti szintű hatások mindig attól függenek, hogy a sejteket milyen károsító hatások érik. Ebben a fejezetben a sejt károsító hatásokkal, a sejtek sugárhatásra adott válaszreakcióival foglalkozunk. A károsító hatás úgy alakul ki, hogy az ionizáló sugárzás elnyelődik az anyagban és annak energiát ad át. Az átadott energia adott esetben, nem túl nagy (~ 30 eV), de elegendő ahhoz, hogy gerjesztett állapotba hozzon, vagy ionizáljon egy atomot, molekulát és ez által megszüntessen pl. egy szén-szén kettős kötést, amelynek az energiája körülbelül 5 eV. Korábban említettük, hogy az LD₅₀ dózis (Lethal Dose) emberben kb. 3,5-4 Sv. Ez a sugárdózis fotonok esetében kb. 67 kalóriányi energiát ad át az emberi testnek, és ha csak a hőhatást nézzük, akkor ez nagyjából 0,002 °C-kal emelné a testhőmérsékletet. Az ionizáló sugárzás által leadott energia azonban rendkívül koncentráltan hat és az említett sugárdózis elegendő ahhoz, hogy a vérképző rendszer összejtjeinek a túlnyomó többségét elpusztítsa.

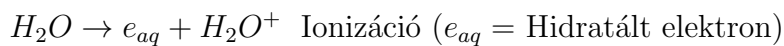
Az ionizáló sugárzásnak két fő típusát különíthetjük el: ezek az elektromágneses sugárzások, ill. a részecske sugárzások. Az elektromágneses sugárzásokat úgy is felfoghatjuk, mint egy hullám természetű jelenség, illetve úgy is, hogy egy foton részecske egy kis energia csomag. Az elektromágneses sugárzások közé a röntgen-, ill. a γ -sugárzást soroljuk, biológiai hatásukban nem igazán van jelentős különbség. A röntgensugárzás elektronhéj eredetű, míg a γ -sugárzás, amely valamilyen radioaktív bomlásnak a követ-

kezménye, nukleáris eredetű. A részecske sugárzásokat két csoportra oszthatjuk. Az egyik csoport a töltéssel rendelkező sugárzások (elektron, pozitron, proton, α -sugárzás, stb.), a másik pedig a töltéssel nem rendelkezők (neutronsugárzás)csoportja.

A töltéssel rendelkező részecske sugárzások (pl. elektron-, proton-, α -, nehézion-) elnyelődésükkor közvetlenül képesek az ionizációs események kialakítására. Az elektromágneses sugárzások, ill. a töltéssel nem rendelkező neutronsugárzásnak azonban először töltéssel rendelkező részecskéket kell létrehozniuk, és ezek a másodlagos, töltéssel rendelkező részecskék hozzák létre az ionizációs eseményeket. A foton-sugárzások több úton-módon is kialakíthatják a másodlagos, töltéssel rendelkező részecskéket. Talán a legfontosabbak a Compton-szórás, ill. a fotoelektromos hatás. A Compton-szórás főleg a sugárterápia során jelentős, akkor jön létre, ha elegendően nagy az elektromágneses sugárzás energiája. Ekkor a sugárzás tömegabszorpciós együtthatója független az rendszámtól. Ez biológiai szempontból azt jelenti, hogy mindegy, hogy pl. bőr- vagy csontszöveten hatol át a sugárzás, nagyjából ugyanolyan hatásfokkal nyelődik el. Ezzel szemben a fotoelektromos hatás az alacsony energia tartományban, pl. a diagnosztikus röntgensugárzásoknál jellemző, ahol a tömegabszorpciós együttható jelentősen függ az rendszámtól, annak a köbével arányos. Ez azt jelenti, hogy a nagyobb rendszámú molekulák, mint például a kalcium, ami a csont fő alkotórésze, jobban elnyelik a kis energiájú sugárzásokat. Így egy röntgenfelvételen könnyen elkülöníthető pl. a csont- és a környező izomszövet. A mammográfiás szűrések során, ahol lágyrészekben akarunk különbségeket látni, nagyon kis energiájú sugárzásokat alkalmaznak. A Compton-szórás során a kölcsönható foton-sugárzás egy külső elektronpályán lévő elektronnal ütközik és energiájának egy része arra használandó el, hogy az elektront kilökje a pályájáról. Maga a foton-sugárzás csökkent energiával, megváltozott útirányban folytatja az útját, és további ütközésekben vehet részt. A fotoelektromos hatás során a bejövő foton energiája csak arra elegendő, hogy az eltalált elektront kilökje pályájáról. A továbbiakban a negatív töltéssel rendelkező elektron sugárzás lesz a felelős az ionizációs események gerjesztéséért, a foton sugárzások biológiai hatásáért.

A neutronok is többféleképpen hozhatják létre a másodlagos, töltéssel rendelkező részecskéket. Ezek közül kettő tűnik fontosnak a biológiai hatás szempontjából. Az egyik az elasztikus szórás, a másik pedig a rugalmatlan szórás. Az elasztikus szórás során a gyors neutron egy hidrogén atommaggal ütközik. A neutron részecske csökkent energiával, megváltozott irányba folytatja útját, és további ütközésekben is részt vehet. Ekkor az ionizációs események kialakításáért a pozitív töltéssel rendelkező másodlagos proton – azaz a hidrogén atommag – lesz a felelős. A protonsugárzás biológiai hatása nagyjából megegyezik az elektron-sugárzás biológiai hatásával (ld. később). A rugalmatlan szórás során a nagy energiával rendelkező neutron egy szén vagy egy oxigén atom atommagjával ütközik és α -részecskék keletkeznek. Az alfa részecskéknek pozitív töltése és az elektronhoz képest nagy tömege van, a biológiai károsító hatásuk sokszorosa az elektron-sugárzásénak.

Tehát eljutottunk addig, hogy a töltéssel rendelkező részecskék közvetlenül, az elektromágneses sugárzások és a töltéssel nem rendelkező részecske-sugárzások pedig másodlagos töltött részecskék útján hozzák létre az anyagban az ionizációs eseményeket. Energiájuktól függően mind az elsődleges, mind pedig a másodlagos töltött részecskék kétféleképpen károsíthatják a biológiai makromolekulákat. A nagy energiájú részecskék esetében (α -, nehéz ion, stb.) az ionizációs események és a károsodások közvetlenül a biológiai makromolekulákban alakulnak ki. A kis energiával rendelkező részecskék, mint például az elektronok energiája csak kis mértékben elegendő ahhoz, hogy közvetlen károsító hatást hozzon létre. Az elektronok elsősorban a szervezetben nagy mennyiségben jelenlevő vízmolekulákkal lépnek kölcsönhatásba és szabadgyökök keletkeznek. Szabadgyökök olyan atomok vagy molekulák, amelyek a külső elektronhéjukon egy nem párosított orbitális elektront tartalmaznak, és ezért rendkívül reakció képesek. A szabadgyökök az ionizáló sugárhatás következtében elsősorban a vízmolekulákban jönnek létre. A vízmolekulában az elektronok hatására alapvetően kétfajta folyamat mehet végbe.



Az első folyamat során egy hidratált elektron és egy pozitív töltéssel rendelkező vízmolekula keletkezik. A biológiai károsító hatásért ebben az esetben elsősorban a hidratált elektron lesz a felelős, amely képes a biológiai makromolekulák károsítására. A másik fontos radiokémiai reakció során hidroxil szabadgyökök keletkeznek, és a hidroxil szabadgyökök károsítják a biológiai makromolekulákat. Mind a hidroxil szabadgyökök, mind pedig a hidratált elektronok rendkívül gyorsan, a másodperc tört része alatt elbomlanak, visszaalakulnak vízzé, és ezzel hatástalanná válnak.

A közvetett és közvetlen károsító hatás elkülönítésének az a jelentősége, hogy jelenleg az ionizáló sugárzás közvetlen károsító hatását nem tudjuk befolyásolni. A közvetett hatást ezzel szemben igen, mégpedig úgy, hogy a szabadgyökök élettartamát megváltoztatjuk. A szabadgyökök élettartama rendkívül rövid, a 10^{-10} másodperc nagyságrendbe esik, de ettől függetlenül, ha a szabadgyökök élettartamát megnöveljük, akkor a biológiai károsító hatás nő, amennyiben rövidítjük a szabadgyökök élettartamát, akkor a biológiai károsító hatás csökken. Ezen alapul a sugárvédő és a sugárérzékenyítő szerek hatása. A szabadgyökök rendkívül rövid élettartamából következik, hogy ha akár egy sugárvédő, akár egy sugárérzékenyítő szert használunk, annak a sugárzás időpontjában jelen kell lenni. A szervezetben vannak természetes sugárvédőszerek, szabadgyök-fogók, mint pl. a glutation, vagy az SH-csoport tartamú aminosavak. Ezek sejten, szöveten belüli mennyisége befolyásolhatja a foton-sugárzások biológiai hatását. A sugárterápia során használt legtöbb sugárérzékenyítő, vagy sugárvédő szer is a szabadgyökök szintjén hat, azok élettartamát növeli, vagy csökkenti. Itt szeretném megemlíteni, hogy a jelenleg ismert legerősebb sugárérzékenyítő szer az oxigén. Oxigén jelenlétében stabilizálódnak

a szabadgyökök, élettartamuk hosszabb lesz. Az oxigén sugárérzékenyítő hatásának jelentős szerepe lehet a sugárterápiában. Nagy daganatok belsejében rossz vérellátású, hypoxiás területek alakulnak ki, és a hypoxiás sejteknek csökken a sugárérzékenysége.

4.2. Az ionizáló sugárzás sejten belüli célpontja, sugárhatásra kialakuló DNS károsodások

A későbbiekben látni fogjuk, hogy az ionizáló sugárzás szervezeti szintű hatásai mindig a sejtszintű károsodások következményeként alakulnak ki. A kérdés az, hogy a sejten belül melyik sejtalkotó, melyik makromolekula a sugárzás elsődleges célpontja? A sejtről tudni kell, hogy a sejtmembrán határolja el a környezetétől. A sejtmembránon belül a citoplazmába vannak beágyazva az egyes sejtalkotók, mint pl. a sejtmag, a mitokondriumok, az endoplazmatikus retikulum, a riboszómák, a liposzómák és a Golgi-apparátus. Gyakorlatilag bármelyik sejtalkotót károsíthatja a sugárzás, de jelenleg úgy gondoljuk, hogy mind a sejthalál, mind pedig a mutációk kialakulása szempontjából az ionizáló sugárzás elsődleges célpontja az örökítő anyag, a DNS. Ezt sugárbiológiai kísérletek sora bizonyította. A DNS mellett más sejtalkotók, például a sejtmembrán és a mitokondriumok szintén az ionizáló sugárzás biológiai célpontjaként szolgálhatnak, de ezen károsító folyamatok mechanizmusai jelenleg kevésbé tisztázottak és nagy valószínűséggel sokkal kevésbé jelentősek.

Milyen károsodások alakulhatnak ki a sejtek DNS-ében? A DNS-ről tudjuk, hogy kétláncú spirál alakú molekula és a két lánc egymással komplementer, azaz kiegészítő. Sugárhatásra kialakulhat a DNS-ben egyláncú DNS-törés, amikor is csak a DNS egyik lánc törik el, létrejöhetnek kétláncú DNS-törések, amikor a DNS mind a két lánc egymással szemben eltörik (4.1. ábra). Kialakulhatnak bázis-károsodások, bázis-veszteség, a két lánc denaturációja. Ezen kívül létrejöhetnek a DNS két lánc közötti intramolekuláris keresztkötések, valamint DNS fehérje keresztkötések is, DNS és a környező fehérjék között. Fontos tudni, hogy a DNS károsodások fizikai-kémiai folyamatok eredményeként alakulnak ki, így nem befolyásolja őket a sejtek sugárérzékenysége. Gyakorlatilag egy adott dózis hatására ugyanannyi károsodás alakul ki a sugárérzékeny vérképzőrendszeri őssejtekben, illetve az igen sugárrezisztens idegsejtekben. A sejtek sugárérzékenységét általában azzal a dózissal szokták jellemezni, amit a sejtek 37 %-a ($1/e$ hányada) él túl (L_{D37} dózis). Azért egy ilyen szép kerek szám hatásáról beszélünk, mert matematikai számítások szerint ekkor keletkezik átlagosan egy halálos károsodás a sejtekben (ld. később). Emlős sejtek esetében az L_{D37} dózis megközelítőleg 1-2 Gy. Ennek hatására nagyjából 1000 egyláncú DNS-törés, 40 db kétláncú DNS-törés, 1000 db bázis-károsodás, 440 lokális sérülés és 150 DNS fehérje kereszteződés alakul ki. A DNS károsodások száma a dózissal gyakorlatilag egyenes arányban van. A DNS károsodások közül kiemelném a kétláncú DNS-töréseket. Nagyon kevés olyan biológiai ágens van az ionizáló sugárzáson

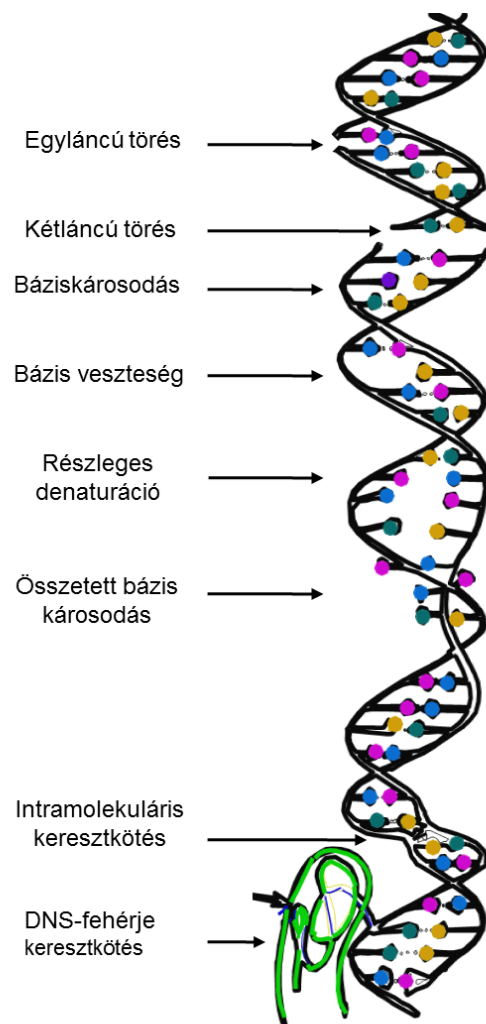
kívül, amely képes arra, hogy kétláncú DNS-töréseket hozzon létre. A legismertebb és a leggyakoribb karcinogén anyag az UV-sugárzás. UV-sugárzás hatására nem alakulnak ki kétláncú DNS-törések. UV-sugárzás hatására elsősorban timin-dimerek jönnek létre, amelyek viszont nem keletkeznek ionizáló sugárhatásra. Van néhány, a daganatterápiában használt kemoterápiás szer, például a Bleomycin, amely képes kétláncú DNS-törések kialakítására. Ez azért fontos, mert ha egy sejtben kétláncú DNS-töréseket vagy annak a következményeit látjuk, és az egyén – akiből a sejt származik – nem esett át kemoterápiás kezelésem, akkor a sejt – és a személy – sugárexpozíciót szenvedett el. Ha felvetődik annak a gyanúja, hogy valaki sugárexpozíciót szenvedett el, akkor a kétláncú DNS-törések számából, illetve a kétláncú DNS-törések következtében kialakult specifikus kromoszóma aberrációk (dicentrikus-, gyűrű alakú kromoszóma) számából biodozimetriai módszerekkel következtethetünk az elnyelt dóziszra, akár évekkal a sugárexpozíció után.

A kétláncú DNS károsodások kialakulásának még egy szempontból van alapvető jelentősége. A sejtek sugárérzékenységét nem a kialakult DNS károsodások száma, hanem a kétláncú DNS-töréseket javító sejten belüli folyamatok eredményessége, valamint a sejtosztódás befolyásolja. Miért a kétláncú DNS-törések javításának van alapvető jelentősége akkor, ha az egy adott dóziszra kialakult károsodások közül pl. az egyláncú törések száma jóval meghaladja a kétláncú töréseket? Ha egy egyláncú DNS-törés alakul ki a sejtben, vagy ugyan mind a két lánc eltörik, de ezek az egyláncú törések relatíve messze vannak egymástól, akkor a sejt a másik, nem károsodott láncon meglévő genetikai információ segítségével viszonylag könnyen, hiba nélkül ki tudja javítani a károsodásokat. A probléma akkor van, ha egymással szemben alakul ki két törés, mivel az eltört DNS végek elmozdulhatnak egymástól és ekkor a javítás nagyon nehézé válik.

4.3. A sejtek sugárérzékenységét, a túlélő sejtek sorsát befolyásoló folyamatok

A sugárkárosodást szenvedett sejtek sorsát alapvetően az befolyásolja, hogy a következő sejtosztódás előtt ki tudják-e javítani a DNS sérüléseket, elsősorban a kétláncú DNS-töréseket. A kétláncú DNS-törések javításával, a sejten belüli javító folyamatokkal a későbbiekben részletesen foglalkozunk. Itt annyit szeretnék megemlíteni, hogy eukarióta sejtekben két mechanizmus alakult ki a kétláncú DNS-törések javítására. Az egyik a homológ rekombináció, a másik pedig a nem-homológ DNS végeket összekapcsoló javító folyamat. A homológ rekombináció hiba nélküli javítást tesz lehetővé, de sajnos inkább az alacsonyabb rendű eukariótákra, mint pl. az élesztő jellemző, emberi sejtekben lassú, és nem túl gyakori folyamat. A nem-homológ DNS végeket összekapcsoló javító folyamat gyors, lehetővé teszi a sejtek túlélését, de sajnos az esetek többségében hibákat hagy maga mögött.

Amíg a sejtek nyugalmi állapotban vannak, addig általában nem okoz különösebb



4.1. ábra. DNS-károsodások típusai.

problémát, ha bennük ki nem javított kétláncú DNS-törések találhatóak. Az emberi genomnak csak mintegy 1 %-a kódol fehérjéket. A nem-kódoló DNS régiókban jelenlévő törések nem befolyásolják a nyugalmi állapotban lévő sejtek működését. Ha a törés egy kódoló szakaszon alakul ki, a törés helyén lévő gén működése megszűnik ugyan, de ha csak nem létfontosságú génről van szó, ez sem befolyásolja a sejtek működését. A gondok akkor kezdődnek, amikor a sejtek osztódni kezdenek. A sejtosztódás során a ki-nem javított kétláncú DNS-törésekből származó letört, centromerával nem rendelkező DNS darabok nem kerülnek át az utódsejtekbe, az általuk kódolt összes genetikai információ elvész. A nagy genetikai információ hiány összeegyeztethetetlen a sejt túlélésével és a sejt az osztódást követően elpusztul. Ezzel magyarázható az intenzíven osztódó

sejtek (pl. vérképzőrendszeri őssejtek) fokozott sugárérzékenysége, és a nyugalmi állapotban lévő sejtek (pl. terminálisan differenciálódott sejtek, idegsejtek) sugárrezisztenciája. Nagyszámú sejt pusztulását követően alakulnak ki az ionizáló sugárzás eleve elrendelt, determinisztikus hatásai.

A kétláncú DNS-törések javítása során az is előfordulhat, hogy nem az egymáshoz tartozó törtvégek kapcsolódnak össze, vagy a megfelelő törtvégek összekapcsolása esetén néhány nukleotid kiesik a genomból. Ekkor mutációk maradnak vissza a túlélő sejtekben, ami hosszú távon véletlenszerű, sztochasztikus hatások kialakulásához vezethet.

4.4. A sejtek halálához vezető letális kromoszóma aberrációk, biodozimetriai alapok

A korábbiakban már láttuk, hogy a kétláncú DNS-törések akkor vezetnek a sejtek halálához, ha azok elkezdenek osztódni anélkül, hogy kijavították volna a töréseket. Emellett a sejtek halála akkor is bekövetkezik, ha nagyon rossz javítási folyamat ment végbe. Van három olyan rossz javítási lehetőség, amely speciális kromoszóma eltérésekben jelenik meg és a sejt halálához vezet. A letális kromoszóma aberrációk közé a dicentrikus- és a gyűrű alakú kromoszómák, valamint az anafázisos-híd tartoznak. A letális aberrációk akkor jöhetnek létre, ha legalább kettő kétláncú DNS-törés alakul ki egy sejtben. A dicentrikus kromoszómáknak nem egy, hanem kettő centromérje van. Úgy jönnek létre, hogy egy sejtben két különböző kromoszómán jön létre egy-egy kétláncú DNS-törés. A törés következtében mindegyik kromoszómából egy centromérrel rendelkező, és egy centromért nem tartalmazó kromoszóma darab keletkezik. A hibás javítás során nem az egymáshoz tartozó kromoszóma darabok kötődnek össze, hanem a kettő centromérrel rendelkező és a kettő centromérrel nem rendelkező fragmentum kapcsolódik egymáshoz. Kialakul egy óriási két centromérrel rendelkező kromoszóma, valamint egy olyan kromoszóma, amelynek egyetlen centromérje sincs. Ha a sejt ezt követően osztódni kezd, akkor a két centromérrel rendelkező dicentrikus kromoszóma permanensen blokkolja a sejtosztódást, és ez a sejt halálához vezet. A gyűrű alakú kromoszóma létrejöttékor a kettő kétláncú DNS-törés ugyanazon kromoszómán alakul ki, létrehozva egy centromérrel rendelkező darabot és két centromérrel nem rendelkező kromoszóma fragmentumot. A centromérrel rendelkező darab két vége egymással kapcsolódva gyűrűvé zárul. A gyűrű alakú kromoszóma a sejtosztódás blokkolásával szintén a sejt halálához vezet. A dicentrikus- és a gyűrű alakú kromoszómák könnyen megfigyelhetővé tehetők a sejtosztódás metafázis során való mesterséges blokkolásával. Az anafázisos híd a sejtosztódás anafázisában jön létre, így emberi sejtekben csak nagyon nehezen követhető.

A dicentrikus és gyűrű alakú kromoszómák gyakorlatilag mindig kétláncú DNS-törések hibás javításából származnak. Korábban említettem, hogy a kétláncú DNS-törések létrehozása igen specifikus az ionizáló sugárzásokra nézve. Így, ha sejtekben, pl. emberi

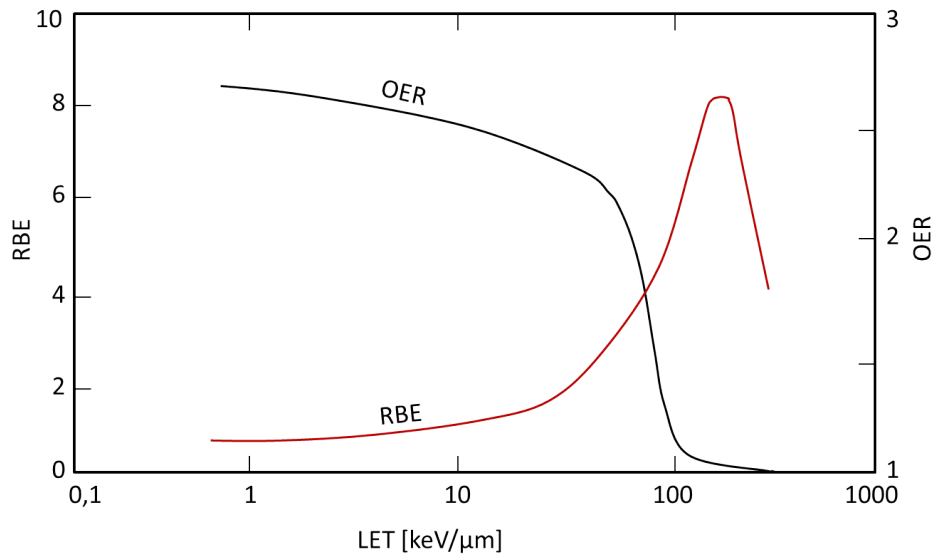
limfocitákban az említett aberrációkat látjuk, az azt valószínűsíti, hogy a sejtek, adott esetben az a személy, akiből a limfociták származnak, ionizáló sugárzás hatásának volt kitéve. A kialakult letális kromoszóma aberrációk száma függ a sugár dózistól. A dózis-hatás összefüggést tanulmányozva kezdetben azt látjuk, hogy az összefüggés lineáris, vagyis az aberrációk száma egyenesen arányos a dózissal. Nagyobb dózisoknál a hatás a dózis négyzetével arányos. A dózis-hatás görbe lefutása az alábbiakkal magyarázható: letális kromoszóma aberráció kialakulásához mindig legalább kettő darab kétláncú DNS-törés kell. Kis dózisoknál, a kezdeti lineáris szakaszon a kettő kétláncú DNS-törést egyetlen egy ionizációs esemény hozza létre. Ezért nagyon nagy a valószínűsége annak, hogy ez a két kétláncú DNS-törés egymással kölcsönhatásba lép és hibás javítás jön létre. Nagy dózisoknál nagy az esélye annak, hogy a kettő darab kétláncú DNS-törést külön-külön ionizációs események hozzák létre, ekkor a kölcsönhatás a dózis négyzetének lesz a függvénye.

Mint korábban említettem, a letális kromoszóma aberrációk számából következtethetünk az elnyelt dózis mértékére. Sugársérülés gyanúja esetén az adott személytől vérmintát veszünk. A vérből származó limfocitákat megfelelő tenyésztő folyadékba tesszük, osztódásukat mesterségesen beindítjuk. Ezt követően a sejtosztódást a sejtciklus metafázisában blokkoljuk, meghatározzuk a letális kromoszóma aberrációk számát és azt limfociták *in vitro* besugárzása során nyert megfelelő kalibrációs görbével hasonlítjuk össze. Becsüljük az expozíció során elszennvedett sugárdózist. Meg kell, hogy jegyezzem, hogy a kromoszóma aberrációk az idővel csökkenő mértékben, de akár évtizedekkel az expozíció után is kimutathatók.

4.5. A lineáris energia transzfer és a relatív biológiai hatás

4.5.1. A relatív biológiai hatás fogalma, viszonya a lineáris energia transzfer értékhez

Korábban említettem, hogy a különböző típusú sugárzásoknak egészen más DNS károsító, és így biológiai hatása is. Általánosságban elmondhatjuk, hogy minél nagyobb egy sugárzás által leadott energia mennyisége, minél gyakrabban hoz létre egy sugárzás ionizációs eseményeket, annál nagyobb a biológiai károsító hatása is. Az egységnyi úthosszon leadott energia mennyiségét a lineáris energia transzfer (LET) értékkel jellemezzük. A LET mértékegysége a $\text{keV}/\mu\text{m}$. A foton-sugárzások közé tartozó gamma- és röntgensugárzás a kis LET értékű sugárzások közé tartoznak, mivel meglehetősen ritkán hoznak létre ionizációs eseményeket. Ezzel szemben a nagy energiájú α - és neutronsugárzást a nagy LET értékű, nagy lineáris energiaátadási képességgel rendelkező sugárzások közé soroljuk, mivel igen sűrűn hoznak létre ionizációs eseményeket (4.2. ábra, 4.1. táblázat).



4.2. ábra. OER és RBE ábrázolása a LET függvényében.

4.1. táblázat. Különböző sugárzások lineáris energia transzfer értékei.

Sugártípus	LET érték [keV/ μ m]
1,3 MeV 60-Kobalt γ -sugárzás	0,3
250 keV diagnosztikus röntgensugárzás	2
3 MeV terápiás röntgensugárzás	0,3
10 MeV protonsugárzás	4,7
150 MeV proton-proton	0,5
2,5 MeV α -sugárzás	166
5 MeV α -sugárzás	100

Érdekes, hogy egy adott sugárfajtán belül a nagyobb energiájú, nagy áthatoló képességű sugárzásnak (pl. 3 MeV terápiás röntgen) kisebb a LET értéke, mint a kis energiájú, kisebb áthatoló képességű (pl. 250 keV diagnosztikus röntgen) sugárzásnak (4.1. táblázat).

A különböző LET értékű sugárzások biológiai hatását úgy tudjuk a legkönnyebben összehasonlítani, ha különböző sugárfajtákkal, dózissal, és dózisteljesítménnyel besugárzunk *in vitro* növe sejtet, esetleg limfocitákat és követjük a sejtek túlélését, vagy a kialakuló letális kromoszóma aberrációk számát. A nagy LET értékű α - és neutron-sugárzás egy adott dózusra vonatkoztatott biológiai hatása lényegesen nagyobb, mint a foton-sugárzásoké. A foton-sugárzások közé tartozó γ - és a nagy energiájú terápiás röntgensugárzás biológiai hatásában, azonos dózisteljesítmény mellett csak kis különbségeket

látunk. A nagyobb LET értékkel összhangban azonban, pl. egy adott dózisa vonatkoztatva a kis energiájú, lágy mammográfiás diagnosztikus röntgensugárzásnak nagyobb a biológiai károsító hatása, mint a nagy energiájú terápiás röntgensugárzásnak. A terápiában nyilvánvalóan azért használunk nagy energiájú sugárzásokat, mivel az áthatoló képességük nagyobb, így a sugárzás a mélyen fekvő tumorra fókuszálható. Lágy röntgensugárzások esetén lényegében a bőr kapja a legnagyobb dózist. Ha egy adott sugárzás dózisteljesítményét csökkentjük, akkor a kialakuló károsodások száma, a biológiai hatás kisebb lesz.

Az egyes sugárfajták biológiai károsító hatását az ún. relatív biológiai hatással, vagy angol rövidítésével az RBE értékkel (relative biological effect) jellemezzük. Az RBE érték azt mondja meg, hogy hányszor nagyobb az adott sugárzás biológiai hatása a 250 kV-os röntgensugárzás hatásánál. Az RBE érték függ attól, hogy milyen típusú és erősségű biológiai végpontnál nézzük. Az RBE-t úgy határozhatjuk meg, hogy ha megnézzük, hogy pl. egy adott túlélési szint eléréséhez mekkora dózist kell leadnunk a 250 keV energiájú röntgensugárzásból és mekkora dózist kell leadnunk a vizsgálandó sugárzásból. A neutronsugárzás RBE értéke 2-6-szorosa a röntgensugárzásénak. Az RBE értéket jelentősen befolyásolja a sejtek sugárérzékenysége. Ha különböző sugárérzékenységű sejteket sugárazunk be pl. röntgen- és neutronsugárzással, akkor a röntgensugárzás esetén a sejtek túlélésében megfigyelhető jelentős különbség lesz, különösen a nagy LET értékű neutronsugárzás alkalmazásakor. Ebből az következik, hogy röntgensugárzásra rezisztens daganatok kezelése során jobb eredményeket érhetünk el pl. neutronterápiával, mivel csökken a különbség a daganatsejtek és a normálszövetek sugárérzékenysége között.

Irodalomjegyzék

- [1] Gázsó L, Sáfrány G, Köteles Gy: Az ionizáló sugárzás biológiai hatásai. „Sugár-egészségtan” (szerk. Köteles György) Medicina, Budapest, p57-112. 2002.
- [2] Joiner M and van der Kogel A: (ed.) Basic Clinical Radiobiology. Arnold, London, England, 2009.
- [3] Hall EJ: Radiobiology for the Radiologist. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000.
- [4] Nias AHW: An Introduction to Radiobiology. J. Wiley & Sons, Chichester, England, 2000.
- [5] Polgár Cs, Major T, Sáfrány G: Sugárterápia. „Az Onkológia Alapjai”. (szerk. Kásler M), Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, p123-148. 2011.
- [6] Sáfrány G: A sugárbiológia alapjai. „Nukleáris Medicina”. (szerk. Szilvási I), Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, p79-92. 2010.
- [7] Steel GG: (ed.) Basic Clinical Radiobiology. Arnold, London, England, 2002.

5. fejezet

A sugárkárosodások javítása, a sejtosztódás zavarai, a sugárzás okozta sejthalál

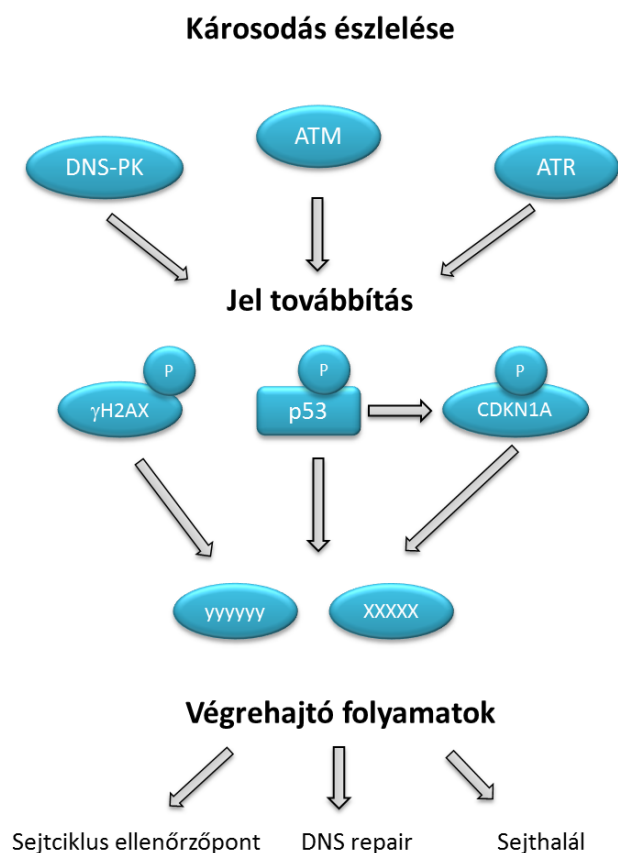
Sáfrány Géza és Lumniczky Katalin

A daganatos betegek sugárterápiája során a cél a daganatsejtek elpusztítása a normál sejtek lehető legkisebb károsítása mellett. Ahhoz, hogy ezt a célt elérjük, tudnunk kell, hogy mi befolyásolja a sejtek sugárreakcióját, túlélését. Ezen folyamatok ismeretében úgy módosíthatjuk a terápiát, hogy elősegítsük a daganatsejtek pusztulását és a normál sejtek túlélését. A megelőző fejezetben megbeszéltük, hogy sugárhatást követően a sejtekben a legkülönbélebb károsodások jöhetnek létre, közülük a legfontosabbak a DNS-ben létrejövő sérülések. A DNS károsodások száma lényegében csak a sugárdózistól függ, függetlenül attól, hogy sugárérzékeny, vagy sugárrezisztens sejteket ér sugárhatás. Említettük, hogy a sejtek sugárérzékenységét, sorsát alapvetően az befolyásolja, hogy a következő sejtosztódás előtt ki tudják-e javítani, és milyen eredményességgel a kétláncú DNS-töréseket. A következőkben azt tárgyaljuk, hogy sugárhatás következményeként hogyan aktiválódnak a sejten belüli károsodásokat elhárító mechanizmusok, és milyen változások jönnek létre a kétláncú DNS károsodásokat javító folyamatokban, illetve a sejtosztódásban. Ezt követően ismertetjük, hogy a fenti folyamatok hogy befolyásolják a sejtek pusztulását, túlélését a frakcionált sugárterápia során.

5.1. A DNS károsodások észlelése

A sejtek rendelkeznek egy, a DNS károsodásokat felismerő rendszerrel. A kétláncú DNS-töréseket három rendszer képes érzékelni a sejtekben (5.1. ábra). Ezek közül az elsődleges folyamatnak az ataxia telangiectáziában mutáns (ATM) fehérje áll a központjában. Az ATM fehérje képes felismerni a kétláncú DNS-töréseket, a felismerésben valószínűleg három másik fehérje, az Mre11, a Rad50 és az NBS1 segíti. Az ATM fehérje a szerintreonin protein kinázok családjába tartozik, kétláncú DNS-törések jelenlétében önmagát és több más fehérjét is foszforilál, ezáltal megváltoztatva azok működését. Tudnunk kell, hogy az ataxia telangiectáziában szenvedő betegek extrémén sugárérzékenyek, tilos őket sugárterápiával kezelni. A másik felismerő rendszer központjában a DNS függő protein kináz enzim áll, amely egy katalitikus – a DNS függő protein kináz katalitikus alegység – és két regulátor alegységből áll. Utóbbiak a Ku70 és a Ku80 fehérjék. Amennyiben az ATM fehérje hiányzik a sejtekből, akkor ez a komplexum képes felismerni a kétláncú DNS-töréseket és el tud indítani egy bizonyos szintű javító folyamatot, de elsődleges szerepe nem a kétláncú DNS-törések felismerésében, hanem javításában (ld. később) van. A harmadik komplexum, amely képes a DNS károsodások érzékelésére, az ATM fehérjével rokon (ATR, ATM related) fehérje komplexum. Az ATR elsősorban azokat a kétláncú DNS-töréseket fogja felismerni, amelyek a DNS szintézis során spontán alakulnak ki. Fentiek következtében az alapvető szenzor fehérje az ATM.

Az aktiválódott ATM különböző fehérjéket képes foszforilálni, köztük elsőként valószínűleg a γ H2AX hiszton fehérjét, amely ezt követően rögtön a kétláncú DNS-törésekhez kapcsolódik. A foszforilált γ H2AX immunhisztokémiai módszerekkel kimutatható a kétláncú DNS-töréseknél, jelenleg ez a legérzékenyebb módszer a kétláncú DNS-törések kimutatására. Sugárkárosodásokat követően a p53 tumor szuppresszor fehérje is az ATM által foszforilálódik. A p53 fehérjének központi szerepe van a sejtek sugárhatásra adott válaszreakcióiban (ld. később). Az ATM által foszforilált fehérjék indítják be az ún. *effektor (végrehajtó) folyamatokat*. Az effektor folyamatok egyik eredményeként, amennyiben a károsodások rendkívül súlyosak és a sejtek nem tudják azokat kijavítani, bekövetkezik a sejthalál. Az effektor folyamatok hatására a sejtosztódás szabályozása is befolyásolódik és beindulnak a DNS károsodásokat javító (repair) folyamatok is (5.1. ábra).



5.1. ábra. A DNS károsodásokat észlelő, arra reagáló sejten belüli folyamatok.

5.2. A kétláncú DNS-törések javítása

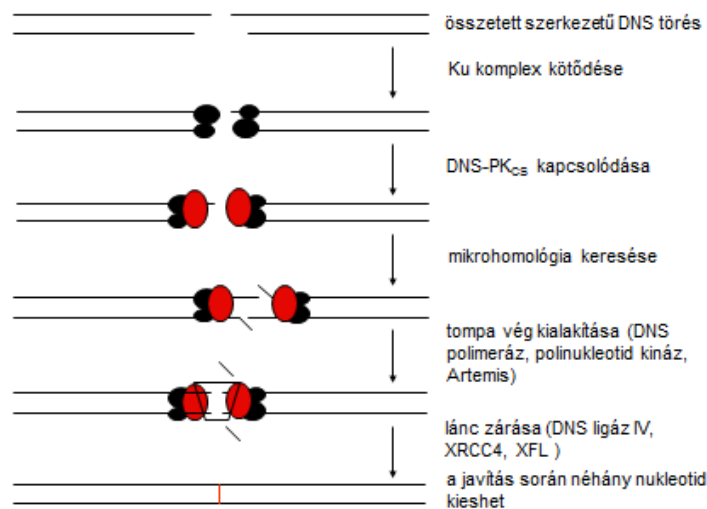
Eukarióta sejtekben a különböző típusú DNS károsodásoknak (kétláncú törés, egyláncú törés, báziskárosodás, stb.) elkülönült javító mechanizmusai alakultak ki. Most csak a kétláncú DNS-törések javításával foglalkozunk, mivel alapvetően e károsodások sorsa befolyásolja a sejtek túlélését, és a mutációk kialakulását. Eukarióta sejtekben két mechanizmus játszik szerepet a kétláncú DNS-törések javításában: az egyik a homológ rekombináción alapuló repair (HR), a másik a nem-homológ DNS végeket összekapcsoló javító mechanizmus (Non-homologous end joining, NHEJ). Élesztőben a hibánélküli javítást lehetővé tevő homológ rekombináció az általános. Ezzel szemben magasabb rendű eukariótákban, emlősökben a mutációkat gyakran hátrahagyó, nem-homológ végeket összekapcsoló javító folyamat az elsődleges. Ennek egyik oka az emlős genom felépítésében keresendő. Az emberi genomnak csak mintegy 1-2 %-a tartalmaz géneket, kódol fehérjéket, a genom közel 40-50 %-a pedig ismétlődő DNS szekvenciákból áll. A homológ

rekombináció során a sérült DNS szakasz a homológ kromoszómákról, vagy a testvér kromatidákról származó genetikai információ segítségével, a szekvencia azonosság alapján pótlódik, javítódik ki. Az emlős genomban jelenlévő nagyszámú ismétlődő DNS szekvencia sok szekvencia azonosságot, sok rekombinációs lehetőséget hord magában, ami óhatatlanul kromoszóma átrendeződésekhez, transzlokációkhoz vezethet. Ezért az emlős sejtek elsősorban a nem-homológ végeket összekapcsoló mechanizmust alkalmazzák a kétláncú DNS-törések javítására.

5.2.1. A nem-homológ DNS végeket összekapcsoló hibajavító folyamat

A nem-homológ DNS végeket összekapcsoló javító folyamat (NHEJ) közvetlenül összekapcsol kettő kétláncú, szabad DNS véget, függetlenül attól, hogy azok előtte összetartoztak-e, vagy esetleg különböző kromoszómáról származtak, és ez által biztosítja a sejtek túlélését. Az eredetileg egybetartozó, nem károsodott, egyszerű tompa DNS végek összekapcsolása az esetek többségében hiba nélküli folyamat. Összetett sérülések javítása esetén azonban mutációk maradnak hátra. A NHEJ javítás során az elsődleges problémát az okozza, hogy az eredeti DNS törtszéleket össze kell tartani. Ennek hiányában vagy nem jön létre a hibajavítás, vagy pedig eredetileg nem egymáshoz tartozó DNS darabok kapcsolódnak össze. Jelenleg nem pontosan ismert az a mechanizmus, amely a DNS végeket egyben tartja. Több adat azt valószínűsíti, hogy jelentős szerepe van ebben a folyamatban az ATM által rendkívüli gyorsasággal foszforilált γ H2AX hiszton fehérjének, az MRE11/RAD50/NBS1 fehérjékből álló MRN komplexnek, valamint az MDC1 és 53BP1 fehérjéknek is (5.2. ábra). A javítás során először egy, a Ku70 és Ku80 fehérjékből álló heterodimer kapcsolódik a kétláncú DNS-törésekhez. A Ku fehérjék a DNS-függő protein kináz enzim regulátor alegységeit képezik, és óriási mennyiségben ($\sim 4 \cdot 10^5$ molekula) vannak jelen a sejtmagban. Az egyes Ku molekulák közti távolság mindössze a molekula-átmérő 4-6-szorosa. Ennek következtében a Ku fehérjék mindig 2-3 molekula-átmérőnyi távolságban vannak a kialakult DNS-törésektől, így kapcsolódásuk igen gyors.

Ezt követően a DNS-függő protein kináz katalitikus alegysége (DNS-PKCS) kapcsolódik a Ku dimerhez. A következő lépés attól függ, hogy milyen a kétláncú DNS-törés szerkezete. Egyszerűbb esetben csak egy foszfát csoport vagy néhány nukleotid hiányzik: ezek pótolhatók a polinukleotid kináz és a DNS polimeráz μ és λ enzimek segítségével. A DNS-törések mintegy 10 %-a azonban bonyolult szerkezetű, ekkor a javítás úgy megy végbe, hogy a rendszer mikrohomológiát (4-5 nukleotidnyi egyezés) keres a két DNS-vég közelében található szekvenciák között és a mikrohomológ szekvenciák előtti részek eltávolítódnak a tompa végek kialakításakor. A tompa vég kialakításához szükség van az exo- és endonukleáz hatással bíró Artemis fehérjére. Az Artemis endonukleáz hatása csak a DNS-függő protein kináz katalitikus alegység jelenlétében aktiválódik. Az aktivációhoz szükséges az ATM, valamint az MRN komplexum, az 53BP1 és a γ H2AX fehérjék



5.2. ábra. A nem homológ DNS végeket összekapcsoló hibajavító folyamat vázlatja.

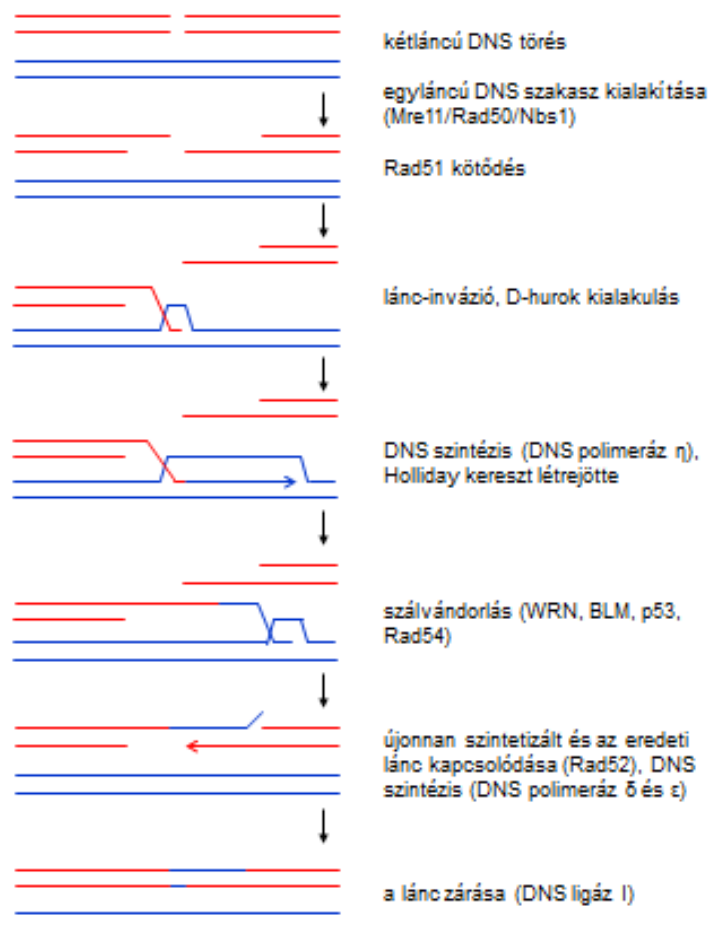
jelenléte is. Az NHEJ során az utolsó lépés a DNS ligáz IV, XRCC4 és XFL komplexum kötődése. A DNS ligáz IV feladata a tompa DNS végek összekapcsolása.

Fontos megemlíteni, hogy a kétláncú DNS-törések javítására használt nem-homológ DNS végeket összekapcsoló folyamatnak igen fontos fiziológiás szerepe van az antigén-specifikus immunválasz kialakításában, a V(D)J rekombinációban (V(D)J, **V**ariable, **D**iverse and **J**oining **g**én szegmens rekombináció gerincesekben). Ezzel összefüggésben az öröklött, súlyos immunhiányos megbetegedések (severe combined immunodeficiency, SCID) jelentős részének a genetikai hátterében a nem-homológ végeket összekapcsoló DNS javító folyamatokban szerepet játszó fehérjék génjeinek a sérülése áll. Az ilyen betegek az immunhiányos állapot mellett sugárérzékenyek is.

5.2.2. Homológ rekombináció

A kétláncú DNS-törések kijavítása a homológ rekombináció (HR) segítségével is megtörténhet. A HR hiba nélküli működéséhez az szükséges, hogy a teljesen homológ (>100 nukleotid hosszú) DNS szakaszok egymás közelében legyenek. Ilyen helyzet elsősorban a DNS szintézis során a testvér-kromatidák létrejöttkor adódhat, ezért magasabb rendű eukariótákban, emlősökben a homológ rekombináción alapuló javító folyamat csak a késői S, illetve a G2 fázisban aktív, szemben a NHEJ-vel, amely a sejtciklus minden fázisában működik.

A HR-nek több válfaja is létezik, az ionizáló sugárzás hatására létrejött kétláncú törések javításában azonban csak a DNS szintézis-függő folyamat vesz részt, így röviden ezt ismertetjük (5.3. ábra). A HR javítás során az első lépés egy szabad 3' véggel rendelkező egyláncú DNS szakasz kialakítása a kétláncú törtség egyik láncának 5' → 3' irányú lebom-



5.3. ábra. Homológ rekombináción alapuló DNS hibajavító folyamatok vázolata.

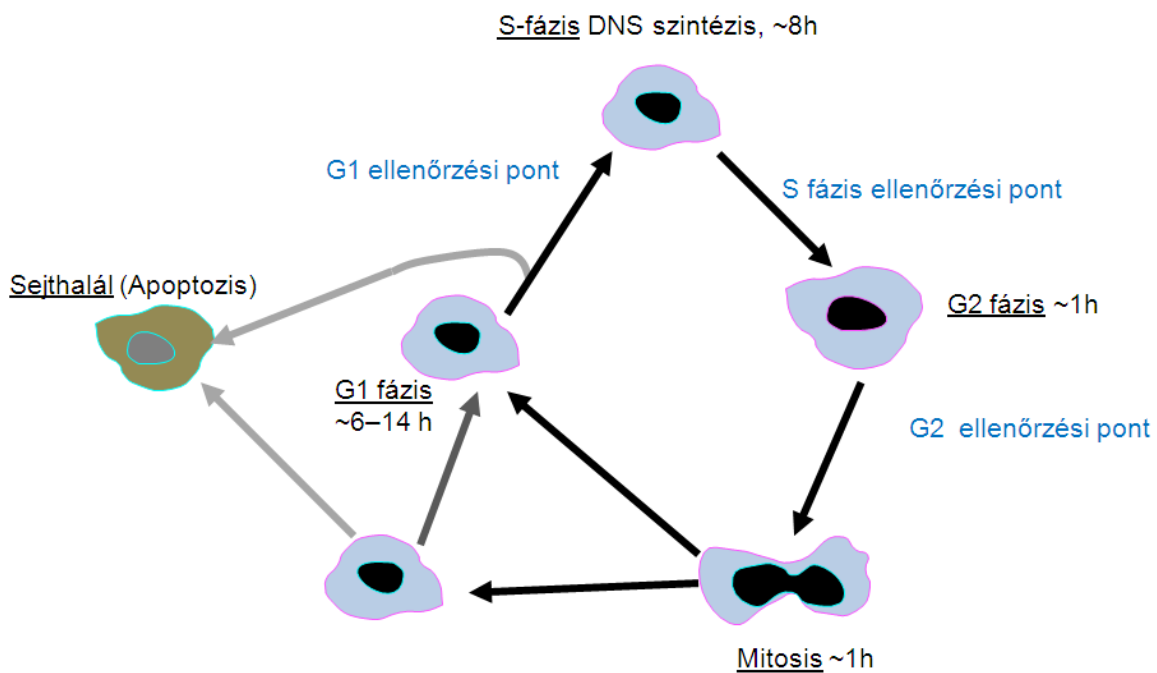
tásával. Ebben a folyamatban az Mre11/Rad50/NBS1 fehérje komplex játszik szerepet. Ezt követően a Rad51 fehérje kapcsolódik az egyláncú szakaszokhoz. A Rad51 más fehérjék (BRCA2, Rad52, Rad54, XRCC2, XRCC3) segítségével az egyláncú szakaszokhoz homológ DNS szekvenciákat keres a testvér-kromatidákon. Ez után a testvér-kromatida kétláncú DNS-e szétnyílik és egy heteroduplex DNS régió alakul ki a törött DNS vég egyláncú szakasza, valamint a testvér-kromatidán található komplementer szekvencia között (lánc-invázió). A testvér-kromatida másik DNS láncja szabaddá válik és egy úgynevezett D-hurok alakul ki. Ezt követően a törött egyláncú DNS szakasz a DNS polimeráz η (éta) enzim által irányított DNS szintézis során kiegészül úgy, hogy a DNS szintézis túlmegy az eredeti törés helyén. Ily módon az esetleges szekvencia hiány is pótlódik. A D-hurok másik oldalán, a hetero- és homoduplex DNS régiók határán egy X alakú szerkezet, az ún. Holliday-kereszt (Holliday junction) jön létre. A szintézis befejeztével a Holliday-kereszt szálvándorlás (branch migration) segítségével 3' irányba elmozdul és az újonnan

szintetizálódott lánc kiszabadul. A szálvándorlás pontos mechanizmusa nem tisztázott, valószínűsíthető a WRN, BLM, p53, Rad54 fehérjék szerepe. A szálvándorlást követően a szabaddá váló, újonnan szintetizált 3' véggel rendelkező egyláncú DNS szekvencia bázispárosodás révén kapcsolódik a kétláncú DNS-törés másik végén kialakított egyláncú DNS szakaszhoz. A kapcsolódást a Rad52, és esetleg a p53 fehérjék segítik elő. A fennmaradó hiányokat a DNS polimeráz δ és ε enzimek töltik ki, a DNS ligáz I pedig zárja a törést. A HR a kétláncú DNS-töréseket hiba nélkül javíthatja ki.

A sejtciklus S és G2 fázisaiban verseny alakul ki a HR és NHEJ folyamatok között. Korábban említettem, hogy az NHEJ során először kötődő Ku fehérje igen nagy mennyiségben van jelen a sejtekben. A kialakult kétláncú DNS-törésekhez gyorsan kapcsolódó Ku fehérje az esetek jelentős részében megakadályozza a HR folyamat beindulását, így az NHEJ-nek még az S és G2 fázisok során is jelentős szerepe van a kétláncú DNS-törések kijavításában.

5.3. Sugárzás hatására kialakuló változások a sejtosztódás során

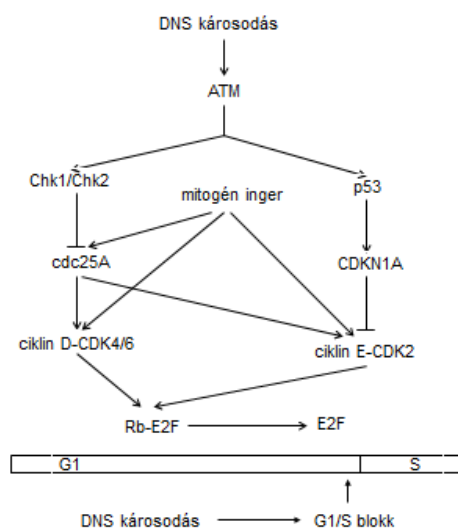
Az ionizáló sugárzás sejtkárosító hatásában alapvető szerepe van a sugárzás és a sejtosztódás egymáshoz való viszonyának. A sejtosztódás következtében egy sejtből két utódsejt lesz. A sejtosztódást, sejtciklust mikroszkóppal történő megfigyelések alapján alapvetően két részre oszthatjuk (5.4. ábra). Ezek a mitotikus (M) fázis, amikor is a kromoszómák megjelennek, jelen vannak a sejtekben, valamint a két M fázis közötti nyugalmi szakasz. A nyugalmi szakasz során az S (szintézis) fázisban történik az örökítő anyag, a DNS megkettőződése. Az S fázist megelőző nyugalmi szakaszt G1 fázisnak, az S fázist követő nyugalmi szakaszt pedig G2 fázisnak nevezzük (5.4. ábra). Az 1 napos megkettőződési idővel osztódó sejtek esetében a G1, S, G2 és M szakaszok hossza nagyjából 14, 8, 1 és 1 óra. Feltétlenül meg kell említeni, hogy az emberi szervezetben, az egyes szövetekben, az osztódó sejtek megkettőződési ideje igen változó. Találunk rövid, közel egy napos megkettőződési idővel osztódó sejteket, valamint hosszú, akár 1 éves megkettőződési idővel rendelkezőket is. Érdekes, hogy sejtciklus időtől függetlenül az S, G2 és M fázisok hossza nagyjából azonos. A G1 fázis időtartama az, ami jelentősen különbözik, és lényegében ez szabja meg a sejtosztódás időtartamát.



5.4. ábra. A sejtosztódás fázisai.

A genetikai integritás fenntartásához a sejtnek mindenképpen meg kell akadályoznia, hogy a sejtosztódás bekövetkezzen a DNS károsodások megfelelő kijavítása előtt. Ezért a sejtciklus meghatározott pontjain (G1/S és a G2/M fázisok határán, valamint az S fázisban) ellenőrzési pontok vannak beépítve (5.4. ábra), ahol a sejt ellenőrzi genetikai anyagának integritását, és amennyiben hibákat észlel, ezeken az ellenőrzési pontokon időlegesen, vagy akár véglegesen is képes leállítani a sejtosztódást. A DNS károsító hatások, így az ionizáló sugárzás is, aktiválják az ellenőrzési pontokat, így a sejt több időt kap a károsodások kijavítására. Súlyos DNS károsodások végleges sejtciklus blokkhoz, a sejt halálához is vezethetnek.

Hogyan alakul ki ionizáló sugárzás hatására a sejtciklus leállása? A sejtosztódás szabályozásában a ciklus adott fázisára jellemző, katalitikus és regulátor alegységből álló fehérje kináz komplexek játszanak alapvető szerepet. A katalitikus alegység egy kináz (ciklin-függő – dependens – kináz, CDK, vagy cdc) enzim, amely különböző fehérjék foszforilálására képes. Az egyes kináz alegység(ek) mennyisége nagyjából állandó a sejtciklus során. A regulátor alegység(ek), a ciklinek, nevüket az egy adott sejt fázisra jellemző, ciklikus megjelenésükről kapták. A G1 fázis során a ciklin D különböző mitogén anyagok hatására jelenik meg a sejtekben, majd kapcsolódik a CDK4 vagy a CDK6 kináz alegységhez (5.5. ábra).



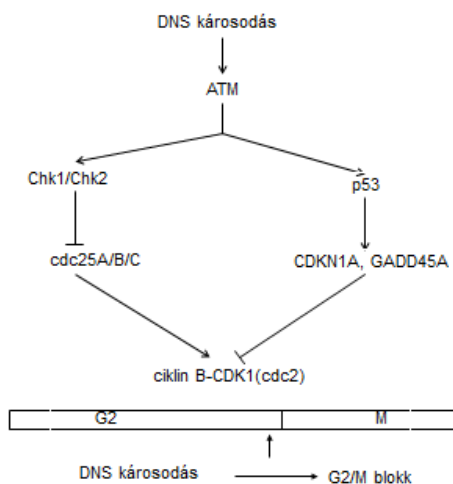
5.5. ábra. A G1-S fázis átmenet szabályozása, a sugárhatásra kialakuló G1 sejtciklus gátlás mechanizmusa.

A ciklin D/CDK4/6 komplex elsődleges szerepe a retinoblasztoma fehérje (Rb) foszforilálása. A G1 fázis során az Rb fehérje foszforilálatlan állapotban van. A foszforilálatlan Rb fehérje megköti, és inaktív állapotban tartja az E2F transzkripció faktort. Az Rb fehérje foszforilációja után az E2F kiszabadul a komplexből és aktiválja azokat a géneket, amelyek szükségesek az S fázisba való belépéshez (dihydrofolát reduktáz, timidin kináz, hiszton H2A, DNS polimeráz alfa, ciklin A, stb.). A G1 fázis végén, közvetlenül az S fázisba történő átmenet előtt megjelenik egy ciklin E/CDK2 komplex is. Ez a komplex szintén az Rb fehérje foszforilálásában játszik szerepet.

A sugárhatásra kialakuló kétláncú DNS-törések következtében megváltozik a kromatin szerkezete. Ennek hatására a szerin/treonin protein kinázok foszfatidil-inozitol családjába tartozó ataxia telangiectáziában mutáns fehérje (ATM) rendkívüli gyorsasággal, önfoszforiláció segítségével aktiválódik (5.5. ábra). Az aktiválódást követően az ATM több más fehérjét (p53, MDM2, CHK2, BRCA1, stb.) foszforilál. A G1/S fázis határán kialakuló sejtciklus blokk létrejöttében ezek közül a p53 tumor szuppresszor fehérje szerepe a legfontosabb. Feltétlenül meg kell említenünk, hogy az emberi daganatok közel 60 %-ában a p53 fehérje mutációkat hordoz. Normál körülmények között a p53 az MDM2 fehérjéhez kapcsolódik, amely inaktív állapotban tartja a p53 fehérjét, elősegíti annak gyors lebomlását. Foszforiláció hatására a p53 szabaddá válik, és megnő a sejten belüli élettartama. Ezt követően a p53 fehérje a transzkripció szintjén több más gén (CDKN1A, GADD45A, BRCA1, 14-3-3 σ) aktivitását, kifejeződését befolyásolja. Közülük a G1/S blokk kialakításában a CDKN1A (p21, cip1) fehérjének van igen jelentős szerepe. A CDKN1A gátolja a ciklin E/CDK2 komplex kialakulását, így stabilizálja az

Rb/E2F kapcsolatot. A G1/S fázis határán sugárhatásra kialakuló sejtciklus blokk a p53 fehérjétől függetlenül is kialakulhat. Ekkor az ATM közvetlenül aktiválja a Chk2 enzimet, amely egyrészt a p53 fehérje foszforilálásával tovább erősíti a p53 útvonalat, másrészt pedig foszforiláció útján gátolja a cdc25A foszfatázt. Az aktív cdc25A foszfatáz fontos szerepet játszik mind a ciklin D/CDK4/6, mind pedig a ciklin E/CDK2 komplex kialakításában (5.5. ábra).

Közvetlenül a G1 fázis végén megemelkedik a ciklin A fehérje sejten belüli mennyisége és kialakul egy ciklin A/CDK2 komplex, amely az S fázis előrehaladásához szükséges. Jelenleg nem ismerjük pontosan a ciklin A/CDK2 komplex sejten belüli foszforilációs célpontjait. *In vitro* körülmények között a komplex képes az Rb és a hiszton H1 fehérjék foszforilálására. A ciklin A szint megemelkedett marad az S és az azt követő G2 fázis során is. Az ionizáló sugárzás csökkenti a ciklin A/CDK2 komplex aktivitását és percekben belül a DNS szintézis dózis-függő leállása figyelhető meg. Az S fázisban kialakuló sejtciklus blokk pontos mechanizmusa nem tisztázott, de valószínű, hogy két egymástól eltérő folyamat indul be. Az egyik során az ATM fehérje a G1/S ellenőrzési pontnál említettekhez hasonlóan a Chk2/Chk1, Cdc25A útvonalon keresztül válthatja ki az S fázis blokkot. A másik útvonalban az NBS1 fehérje játszik fontos szerepet. Az NBS1 elnevezését onnan kapta, hogy a Nijmegen kromoszóma-törés szindrómában szenvedő betegekben ez a gén mutációt hordoz. A betegek érzékenyek daganatok kialakulására és ionizáló sugárzásra, bennük kromoszóma instabilitás és immunhiányos állapot figyelhető meg, növekedésük visszamaradt. Az NBS1 fehérjét szintén az ATM aktiválja foszforilációval. Az NBS1 útvonal magába foglalja az Mre11 és Rad50 fehérjéket is.



5.6. ábra. A G2-M fázis átmenet szabályozása, a sugárhatásra kialakuló korai G2 sejtciklus gátlás mechanizmusa.

A G2 fázisból az M fázisba való átmenetet a ciklin B/CDK1 komplex kialakulása váltja ki (5.6. ábra). A ciklin B mennyisége növekszik a G2 fázis során, csúcsát a G2/M átmenetkor éri el, és az anafázis elérésekor eltűnik. Molekuláris szinten két különböző út vezethet az ionizáló sugárzás hatására kialakuló G2/M blokkhoz. Az egyik p53 függő folyamat, míg a másik független a p53 fehérjétől. Utóbbi esetben a sugárhatásra aktiválódó ATM fehérje közvetlenül hat a Chk1 és Chk2 fehérjékre, amelyek gátolják a cdc25A, B és C foszfatázokat abban, hogy elősegítsék az aktív ciklin B/CDK1 komplex kialakulását. A p53 fehérje, a CDKN1A és GADD45A fehérjéken keresztül gátolja a ciklin B/CDK1 komplex aktiválódását. Ennek a szerepe valószínűleg nem a sugárhatásra kialakuló G2/M blokk beindításában, hanem annak időbeni meghosszabbításában van.

Részben a fentiekből következik, hogy a sejtek sugárérzékenysége jelentősen különbözik a sejtciklus egyes fázisaiban. Az M fázis és a G2 fázis igen sugárérzékeny, az S-fázis a leginkább sugárrezisztens szakasz. Utóbbi magyarázata valószínűleg abban rejlik, hogy több, a DNS szintézisben szerepet játszó enzim elősegíti a DNS károsodások kijavítását is. A G1 fázis elején a sejtek sugárrezisztensek, rezisztenciájuk megközelíti az S fázis szintjét. Ezzel szemben, a G1 fázis végén a sejtek majdnem annyira sugárérzékenyek, mint a G2 vagy az M fázis során. Annak, hogy a sejtek sugárérzékenysége jelentős különbségeket mutat a sejtciklus egyes szakaszaiban, több szempontból is nagy jelentősége van a sugárterápia során. Egyrészt, jó lenne, ha el tudnánk érni, hogy a daganatsejteket akkor sugarazzuk be, amikor a sugárérzékeny G2, M fázisban vannak. Másrészt, a gyorsan osztódó sejtekben a sejtciklus jelentős részét tölti ki a rövid G1 (a késői szakasz sugárérzékenysége dominál), a G2 és az M fázis, így a gyorsan osztódó sejtek sugárérzékenyek. A lassan osztódó sejtekben a hosszú G1 fázis (a korai szakasz sugárrezisztenciája dominál) időtartama és sugárrezisztenciája érvényesül, a lassan, vagy egyáltalán nem osztódó sejtek tehát sugárhatással szemben ellenállók.

5.4. Sugárhatásra bekövetkező sejthalál

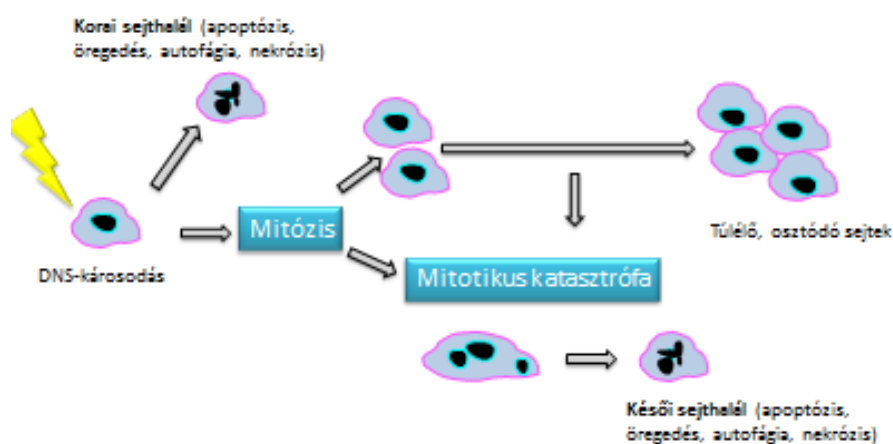
Mielőtt a sejtpusztulás dózisfüggését áttekintenénk, először is azt kell definiálnunk, hogy a sugárterápia során mit is értünk sejthalálon. Konvencionális értelemben a sejthalál azt jelenti, hogy a sejtek teljes mértékben elpusztulnak, beszüntetik funkciójukat, egyszerűen nem élnek tovább. Attól függően, hogy milyen sejteket sugarazunk be, különböző dózisok szükségesek ahhoz, hogy a sejtek ebben az értelemben elpusztuljanak. Osztódó sejtek esetén, a sejtfajtától függően, 4-10 Gy elegendő lehet ahhoz, hogy a sejtek túlnyomó többségét elpusztítsa. Ha differenciált, nem osztódó sejtekről van szó azonban, mint például az idegsejtek, akkor akár 100 Gy is szükséges lehet ahhoz, hogy a sejtek teljes mértékben elpusztuljanak. A sugárterápia szempontjából azonban ezt a totális sejtpusztítást nem feltétlenül kell elérnünk. Mint említettük, a sugárterápia célja a daganatsejtek elpusztítása. A daganatsejtekre az jellemző, hogy kontrollálatlanul, szabályozatlanul, korlátlanul osztódnak. Ha meg akarjuk gyógyítani a daganatos beteget, nem

szükséges a daganatsejtek elpusztítása, elegendő, ha a sejtek osztódását végérvényesen leállítjuk. A sejtosztódás végleges leállítását viszonylag kis dózissal, akár 2 Gy-jel is el lehet érni. Maguk a daganatsejtek akár hetekig, hónapokig tovább élhetnek, de, ha osztódó képességüket elvesztették, már nem számítanak daganatsejtnak. A sugárterápia során elegendő a sejtek osztódó képességének megszüntetése, ezért az osztódó képesség elvesztését is sejthalálnak nevezhetjük.

Igen fontos kérdés, hogy milyen úton és mikor, mennyi idő alatt következik be sugárzás hatására a sejthalál. A sejthalálnak több típusát is megkülönböztethetjük. A hagyományos értelemben vett sejthalál a nekrozis. A *nekrotikus sejthalál* során a sejteket olyan súlyos behatások érik, hogy anyaguk gyakorlatilag szétesik. Mikroszkóppal, vagy molekuláris biológiai technikákkal követve a nekrotikus sejthalált, nagyon gyakran azt figyelhetjük meg, hogy a sejt, a benne lévő mitokondriumok megduzzadnak, a sejtben vakuolumok jelennek meg, a DNS véletlenszerűen degradálódik. A szervezetben a nekrotikus sejteket gyulladásos reakciók kísérik. Sokáig a sejthalálnak csak ezt a típusát ismertük. Később bebizonyosodott, hogy a sejthalálnak több típusa is lehet. A nekrozis mellett a legismertebb, leggyakoribb az *apoptózis*, amely lényegében a sejtek öngyilkossága, egy betervezett sejthalál. Többek között apoptózissal pusztulnak el az embrionális fejlődés során feleslegessé váló sejtek. Az apoptotikus sejthalált specifikus, sejtben belüli változások kísérik. A citoplazmában apoptotikus testecskék jelennek meg, a kromatin kondenzálódik, a DNS létraszerűen, a nukleoszómák mentén lépcsőzetesen elhasad. Az apoptózist gyakran mitokondriális enzimek (kaspázok) aktiválódása indítja el. A környező sejtek lebontják, felhasználják az elhaló sejtek anyagát, gyulladásos reakciókat nem látunk. Az apoptózis általában gyors, adott esetben órák alatt bekövetkező sejthalál. Az *autofágia* során ugyancsak megfigyelhetjük a kromatin kondenzációját, de nincs jelen a DNS létraszerű hasadása. A citoplazmában az önmérsztésben szerepet játszó lizoszómák, vakuolumok jelennek meg, a kaspázok nem aktiválódnak. Az öregedés (*senescence*) során a sejtek megduzzadnak, osztódási képességüket elvesztik, de emellett viszonylag sokáig életben maradhatnak, jellemző rájuk a savanyú β -galaktozidáz enzim megjelenése, felszaporodása. Fenti sejthalál típusok mellett, még főleg sugárhatás esetén, el szoktuk különíteni az ún. *mitotikus sejthalált*. A mitotikus sejthalál során a genetikai állományukban sérült sejtek elkezdnek osztódni, mikronukleuszok, letális kromoszóma aberrációk jelennek meg bennük. A sejtek akár 3-4 osztódáson is áteshetnek, mielőtt elpusztulnak. A halál általában a ki nem javított kétláncú DNS-törések miatt elvesző nagy kromoszóma darabok, kieső genetikai információ miatt következik be. A mitotikus sejthalál lassú, napok, hetek alatt bekövetkező folyamat. Sokáig a mitotikus sejthalált a nekrotikus sejthalál egyik formájának tartottuk.

A sugárzás hatására kialakuló sejthalálnak nem igazán a típusa, hanem az időpontja a lényeges. Ennek megfelelően megkülönböztetünk korai és késői sugárzás okozta sejthalált (5.7. ábra). Mind a korai, mind pedig a késői sejthalál lehet apoptózis, nekrozis, senescence vagy autofágia, az esetek túlnyomó többségében azonban a korai sejthalál apoptózis, a késői pedig mitotikus katasztrófa következtében alakul ki. A sugárzás okozta

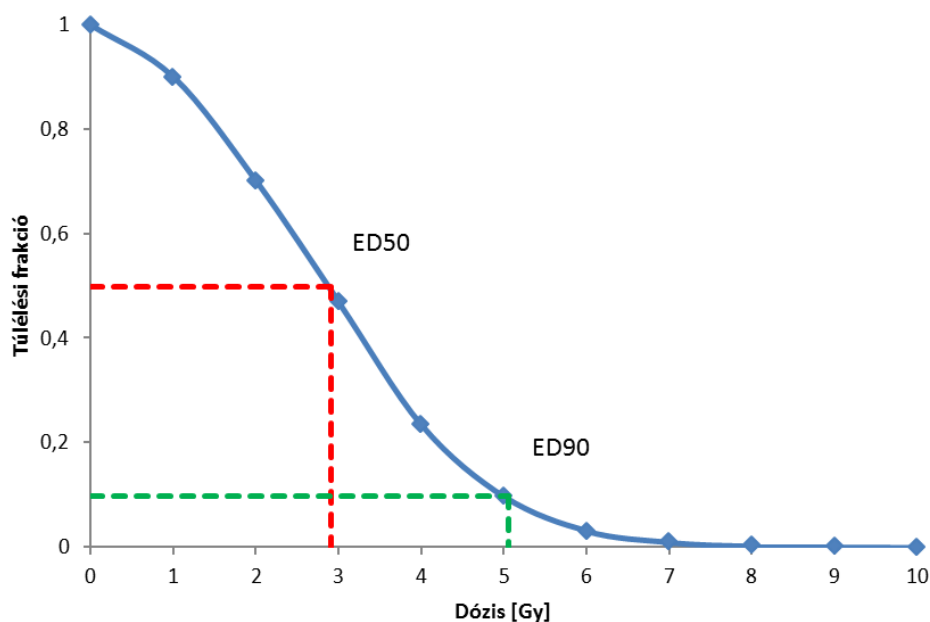
korai sejthalál csak viszonylag kisszámú normálszövetre, sejtre jellemző. Korai sejthalállal, apoptózissal fognak sugárhatásra elpusztulni a limfociták, a vékonybél őssejtjei, vagy a megtermékenyített petesejtek. Normálszövetek túlnyomó többségében, valamint daganatokban a sugárzás okozta sejthalál általában egy lassú, mitotikus katasztrófa. Ebből következően, ha a sugárterápia során egy ideig nem látjuk a daganat térfogat csökkenését, ez nem feltétlenül jelenti azt, hogy a terápia nem eredményes, nem jelenti azt, hogy a daganat sugárrezisztens, egyszerűen a daganatsejtek csak lassan pusztulnak el. Mindazonáltal meg kell, hogy jegyezzük, hogy amennyiben egy daganatban besugárzás hatására apoptózist látunk, akkor az a daganat nagy valószínűséggel sugárérzékeny lesz.



5.7. ábra. Sugárzás hatására kialakuló korai és késői sejthalál.

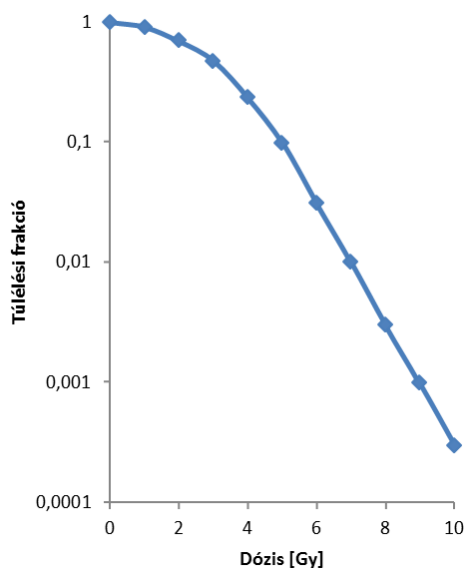
A sugárhatásra bekövetkező sejthalált úgynevezett dózis-hatás grafikonon követhetjük nyomon. A dózis-hatás grafikonokon a vízszintes tengelyen a sugárdózist, a függőleges tengelyen a túlélő frakciót ábrázolva szigmoid túlélési görbét látunk (5.8. ábra). Külön felhívjuk a figyelmet arra, hogy ez a szigmoid görbe sosem éri el, csak megközelíti a százszázalékos sejtpusztulást. Ez azt jelenti, hogy lényegében nincs olyan nagy dózis, amellyel az összes besugárzott sejtet el tudjuk pusztítani. Ahogy emeljük a sugárdózist, a túlélő sejtek aránya csökken, de az összes sejt lényegében sosem fog elpusztulni. Ennek hátterében az áll, hogy a sejtpusztító hatás során az összes sugártípust, beleértve a röntgen- és γ -sugárzást is, lényegében részecske sugárzásnak kell felfognunk. Mivel a részecskék eloszlása és így a sejteket elérő halálos találatok valószínűsége nem egyenletes, mindig lesz olyan sejt, amely több találatot szenved el, és még a legnagyobb sugárdózis esetén is mindig lesz olyan sejt, amelyet egyetlen találat sem ér. A sugárhatás ezért jelentősen különbözik pl. a kémiai toxikus ágensek hatásától, mivel ott az egyenletes koncentráció eloszlás miatt mindig elérhető olyan ágens koncentráció, amivel az összes sejtet el tudjuk pusztítani. A sejtek sugárérzékenységét a fentiek miatt gyakran azzal a dózissal jellemezzük, amely ahhoz szükséges, hogy a sejtek 50, vagy 90 %-át elpusztítsa.

Ezeket a sugárdózisokat LD₅₀, illetve LD₉₀ dózissnak nevezzük. Nyilvánvalóan a sugárterápia során sem tudjuk az összes daganatsejtet a besugárzással elpusztítani. Egy gramm daganattömegben nagyjából 10⁹ sejt van. A sugárterápia akkor lesz eredményes, ha a daganatsejtek túlélését 10¹⁰ nagyságrenddel tudjuk csökkenteni.



5.8. ábra. Sugárzás hatására bekövetkező sejthalál dóziszfüggése.

A sugárhatás dóziszfüggésének lineáris skálán való ábrázolásával az a probléma, hogy nem látjuk rajta a nagy dózisok esetén megnyilvánuló túlélés különbségeket. Ezért a sugárhatás dóziszfüggését ún. *szemi-logaritmikus ábrázolás*ban szokták mutatni, amikor is a vízszintes tengelyen a dózist lineáris skálán, a függőleges tengelyen a túlélő sejteknek arányát pedig logaritmikus skálán ábrázoljuk (5.9. ábra). Az 5.9. ábrán látható túlélési görbe lefutása jellemző az emlős sejtekre röntgen-, vagy γ -sugárzást követően. Kis dózisoknál a sejtek túlélése lineárisan csökken a dózissal, nagy dózisoknál megint lineáris lesz a dóziszfüggő sejtpusztulás, a köztes szakaszon pedig egy kanyarodó túlélési görbét látunk. A nagy LET értékű sugárzások esetén, mint pl. az α -sugárzás, a teljes dózistartományban lineáris összefüggést látunk a túlélésre vonatkozóan (5.9. ábra).

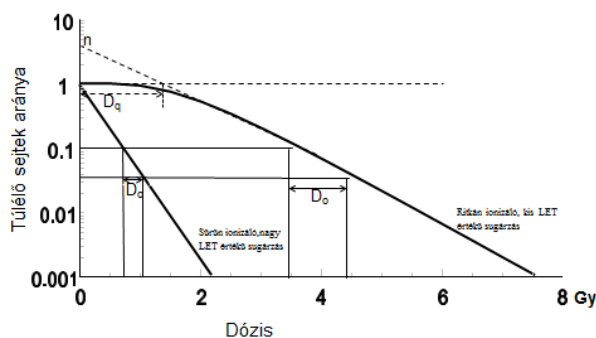


5.9. ábra. Sugárzás hatására bekövetkező sejthalál dóziszfüggése szemi-logaritmikus ábrázolásban.

A túlélési görbe leírására, jellemzésére több matematikai modellt is kidolgoztak. Az egyes modellek segítségével, a sejtek által elnyelt sugárdózisból következtetni lehet a bekövetkező sejtpusztulásra. Az 5.10. ábra a korábban legelfogadottabb modellt mutatja be. A túlélési görbe kezdeti és végső lineáris szakaszát az egyes szakaszok meredekségével jellemzik. A meredekség, végső soron a sugárérzékenység mutatója a végső lineáris szakaszon a D_0 dózis, amely ezen a lineáris szakaszon 37 %-ra csökkenti a sejtek túlélését. A D_0 dózissal történő besugárzás esetén, átlagosan egy halálos találat éri a sejteket. Természetesen, amint azt korábban már említettük, lesz olyan sejt, amely több találatot szenved el, és lesz olyan, amelyet egy találat sem ér. A dózis-hatás görbe kezdeti lineáris szakaszán D_1 -el jelölik azt a dózist, amelynek hatására a sejtek túlélése 37 %-ra csökken. Ebben a modellben nehezen jellemezhető a két egyenes szakasz közé eső kanyarodó szakasz. A kanyarodó szakasz jellemzésére két paramétert (n és D_q) használnak. Lényegében mind a két paramétert úgy kaphatjuk meg, ha a túlélési görbe végső egyenes szakaszát meghosszabbítjuk az Y tengely felé. Azt a pontot, ahol a vonal az Y tengelyt metszi *extrapolációs számnak* (n) nevezzük. Az extrapolációs szám értékéből következtethetünk a görbület nagyságára. A görbült szakaszra jellemző másik paraméter az úgynevezett *kvázi küszöbdózis* (D_q). A kvázi küszöbdózist úgy kapjuk meg, hogy a 100 %-os túlélési értéknél egy párhuzamosot húzunk a vízszintes tengellyel és a D_q érték az a szám lesz, ahol a görbe végső lineáris szakaszának a meghosszabbítása metszeni fogja ezt a párhuzamos vonalat (5.10. ábra). Az extrapolációs szám (n), a D_q és a D_0 érték között az alábbi

matematikai összefüggés áll fenn:

$$\log_e n = \frac{D_q}{D_0}$$



5.10. ábra. A sugárhatás hagyományos modellje.

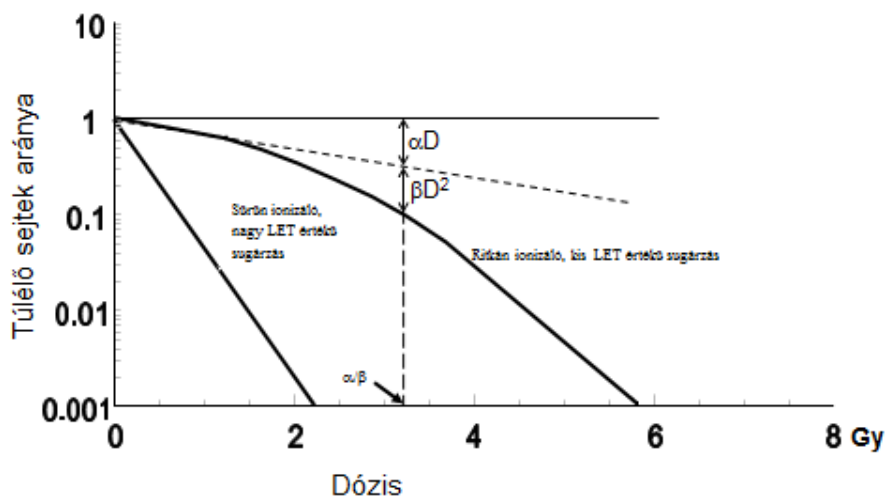
A túlélő sejtek arányát (SF, surviving fraction) egy adott dóziszra a következő képlet írja le (D):

$$SF = \left(1 - \left(1 - \exp\left(-\frac{D}{D_0}\right) \right)^n \right)$$

A hagyományos modell nagyon jól leírja, jellemzi a sugárhatás következményeként kialakuló túlélési görbéket, a görbült szakasz jellemzése azonban nehézkes. Ez azért okoz problémát, mert a görbült szakasz általában a frakcionált sugárterápia során alkalmazott 2 Gy frakciódózis körüli tartományba esik. Ezért újabban a sugárterápiában az ún. *lineáris-kvadratikus modell* használata terjedt el, amely a görbült tartományban sokkal jobban jellemzi a sugárhatásra bekövetkező történéseket (5.11. ábra). A lineáris-kvadratikus modell szerint a túlélési görbe kezdeti szakaszán a sejtek pusztulása a dózissal egyenes arányban áll, és a hatást egy alfa-tényező módosítja. Nagyobb dózisoknál a sejtpusztulás a dózis négyzetével lesz arányos, és a hatást egy béta-tényező módosítja. A dózis négyzetével arányos sejtpusztulás miatt nagy dózisoknál a görbe folyamatosan kanyarodik. Mint azt a korábbiakban láttuk, ez nem egyezik meg a kísérleti adatokkal, mivel a nagy dózistartományokban a túlélési görbe újra egyenes lesz. Ennek ellenére a lineáris-kvadratikus modell alkalmazása terjedt el a sugárterápiában, mivel az alkalmazott frakciódózisok tartományában ez sokkal pontosabban becsüli a történéseket, mint a hagyományos modell.

A lineáris-kvadratikus modellben egy adott sugárdózist (D) túlélő sejtek hányadát (SF), az alábbi matematikai formula írja le:

$$SF = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$



5.11. ábra. A sugárhatás lineáris-kvadratikus modellje.

Egy adott sugárdózis (D) biológiai hatása (E) egyszerűbben a következők szerint becsülhető:

$$E = \alpha D + \beta D^2$$

A lineáris-kvadratikus modellben a sejtek sugárérzékenységét azzal a dózissal jellemzik, amelynél a sejtpusztuláshoz 50-50 %-ban járul hozzá az α és a β tényező. Ekkor az alábbi összefüggés áll fenn: $\alpha D = \beta D^2$. Ebből $D = \alpha/\beta$, vagyis az a dózis, amelynél a sejtpusztuláshoz 50-50 %-ban járul hozzá az α , illetve a β tényező egyenlő lesz α/β -val. Az α/β arányt használják a sugárterápia során az egyes sejtek, szövetek sugárérzékenységének jellemzésére. A daganatok α/β értéke általában magas. Az egészséges szöveteket az α/β érték szempontjából két csoportra oszthatjuk. Az egyik csoport az, amelyben korai toxikus mellékhatások jöhetnek létre sugárterápia hatására. E sejtek, szövetek α/β értéke a daganatokhoz hasonlóan magas. A sugárterápia egyik igen súlyos következménye lehet a késői toxikus mellékhatások kialakulása. A késői toxikus mellékhatások kialakulásában érintett szövetekben, sejtekben az α/β arány alacsony.

5.5. A sugárkárosodások típusai, a lineáris-kvadratikus modell sejtbiológiai alapjai

Sugárkárosodások két típusát figyelhetjük meg a sejtekben. Létrejöhhetnek letális és szubletális károsodások. Letális károsodásoknak azokat a károsodásokat nevezzük, amelyeket a sejt nem képes kijavítani és minden esetben a sejt halálához vezetnek. Letális károsodások jönnek létre a lineáris kvadratikus modellben az α tényező hatására. A szubletális

károsodások azok a károsodások, amelyek kijavíthatók, ha csak rövid időn belül egy újabb szubletális károsodás nem éri a sejtet. Ebben az esetben a két szubletális károsodás egymással kölcsönhatásba léphet, és ennek következményeként letális károsodás alakul ki. A lineáris kvadratikus modell alapján a szubletális károsodások a görbe kvadratikus szakaszán, a β tényező hatására jönnek létre.

Mi adja a lineáris-kvadratikus modell biológiai hátterét, miért pusztulnak el a sejtek? Az előző fejezetben említettük, hogy sugárhatásra, a kétláncú DNS-törések következtében letális kromoszóma aberrációk alakulhatnak ki a sejtekben (gyűrű alakú kromoszóma, dicentrikus kromoszóma, anafázikus híd). A letális kromoszóma aberrációk kialakulásához mindig legalább kettő kétláncú DNS-törésnek kell keletkeznie. Ha megnézzük a letális kromoszóma aberrációk dózis-függését, akkor azt látjuk, hogy kis dózisoknál a kromoszóma aberrációk száma a dózis lineáris függvénye, nagyobb dózisoknál pedig a dózis négyzetével lesz arányos. Ez azért alakul így, mert kis dózisoknál egy találat hozza létre mind a kettő kétláncú DNS-törést, ezek tehát egyidejűleg jönnek létre és könnyen kölcsönhatásba léphetnek egymással. Nagy dózisoknál a két kétláncú DNS-törést két különböző találat alakítja ki. Ha időben különbség van a két találat létrejötté között, akkor az első károsodás kijavítható a második kialakulása előtt. Ebben az esetben a kölcsönhatás a dózis négyzetétől függ. A lineáris-kvadratikus modell sejtbiológiai alapjait az adja, hogy a sejtek a letális kromoszóma aberrációk miatt pusztulnak el. Ennek bizonyítékaul szolgál az a megfigyelés, hogy lineáris kapcsolat van a létrejött letális kromoszóma aberrációk száma és a sejtpusztulás között.

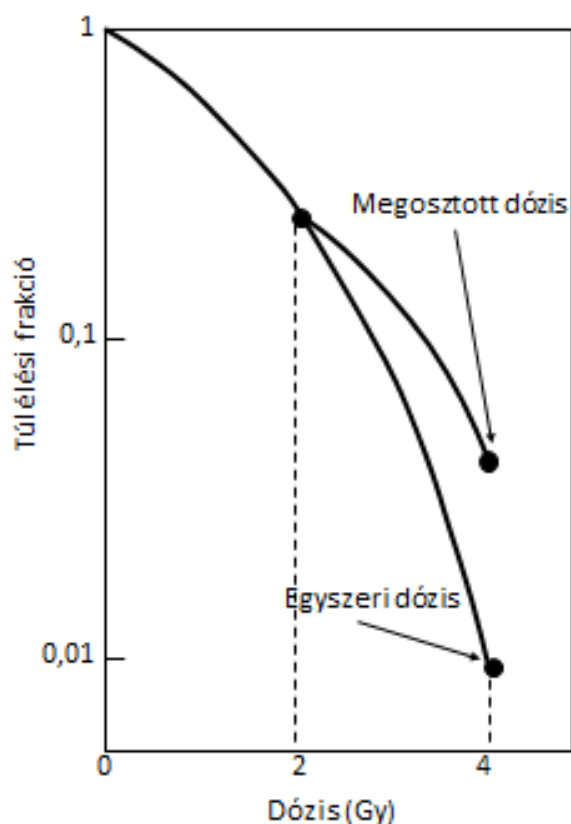
A letális kromoszóma aberrációk azért alakulnak ki, mert a sejt nem képes, vagy csak rosszul képes a kétláncú DNS-töréseket kijavítani. A nem kielégítő hibajavításra két egymással egyenértékű elképzelés adhatja a magyarázatot: A letális, potenciálisan letális károsodás modell szerint sugárhatásra kétfajta károsodás jöhet létre. A letális károsodásokat a sejtek nem képesek kijavítani, elpusztulnak. A potenciálisan letális károsodások (szubletális károsodások) javíthatók. Amennyiben a sejtek kijavítják ezeket a károsodásokat, akkor túlélnek a sugárzást. Ha a sejtek nem tudják eredményesen, jól kijavítani a potenciálisan letális károsodásokat, akkor azok letális károsodássá alakulnak át és a sejtek elpusztulnak.

A másik modell az ún. *repair telítési modell*. Ez abból indul ki, hogy a sejteknek egy bizonyos szintű kapacitása van a károsodások, a kétláncú DNS-törések javítására. A túlélési görbe kezdeti lineáris szakaszán a repair kapacitás még nem telített, ekkor a sejtek nagy valószínűséggel ki tudják javítani a kétláncú DNS-töréseket. Ahogy nő a dózis, egyre több kétláncú DNS-törés keletkezik, és kezd telítetté válni a sejtek kétláncú DNS-töréseket javító kapacitása. Nagyon nagy dózisoknál a repair kapacitás teljes mértékben telítődik, a kialakult nagyon nagyszámú kétláncú DNS-törést a sejtek már nem tudják kijavítani, elpusztulnak. Mindkét modell egyértelműen a DNS károsodások nem megfelelő eredményességű kijavításával kapcsolja össze a sejtpusztulást.

5.6. Megosztott, időben elkülönült dózisok sejtpusztító hatása

A szubletális (potenciálisan letális) károsodásoknak, és azok kijavításának rendkívül fontos szerepe van a frakcionált sugárterápia során, lényegében a szubletális károsodások kijavíthatósága adja a frakcionált sugárterápia sugárbiológia alapjait. Ha egy adott dózissal, pl. 4 Gy-jel besugarazzuk a sejteket, azok jelentős része el fog pusztulni (5.12. ábra). Ha ezt a dózist két egyenlő részre osztjuk és a kettő 2 Gy dózissal közvetlenül egymást követően sugarazzuk be a sejteket, akkor a sejtpusztulás megegyezik azzal, mintha csak egy alkalommal 4 Gy-jel sugaraztuk volna be a sejteket. Ha azonban a kettő 2 Gy dózist időben jelentősen (pl. 24 óra) eltoljuk egymástól, és az egész (4 Gy), vagy a fél (2 Gy) dózis sejtpusztító hatása a túlélési görbe kvadratikus részére esik, akkor az eredeti értéknél sokkal több sejt fogja túlélni a megosztott (frakcionált) besugárzást (5.12. ábra). Ez úgy magyarázható, hogy a fél dózis sejtpusztító hatása jóval kisebb, mint az egész dózis sejtpusztító hatásának a fele. Ha a második fél dózissal rögtön az első után sugarazzuk be a sejteket, a két elkülönült dózis hatására kialakuló szubletális károsodások kölcsönhatásba lépnek egymással, letális károsodások alakulnak ki, és a sejtek nagy része elpusztul. Időben jelentősen elkülönülő dózisok esetén azonban, az első besugárzás következtében kialakuló szubletális károsodások kijavítása már a második besugárzás előtt megtörténik. A második besugárzás hatására ugyanannyi sejt fog elpusztulni, mint az első besugárzást követően, ezért az összes sejtpusztulás lényegesen kisebb, mintha egyszerre adtuk volna le a teljes dózist. A frakcionált sugárterápia során minden egyes napi frakció sejtpusztító hatása ugyanakkora, mivel a szubletális károsodások kijavítása megtörtént a frakciók között. Az n frakcióból, és d frakció dózissal álló frakcionált sugárterápia biológiai hatása (E) az alábbi képlet alapján becsülhető a lineáris-kvadratikus modell szerint: $E = n (\alpha d + \beta d^2)$.

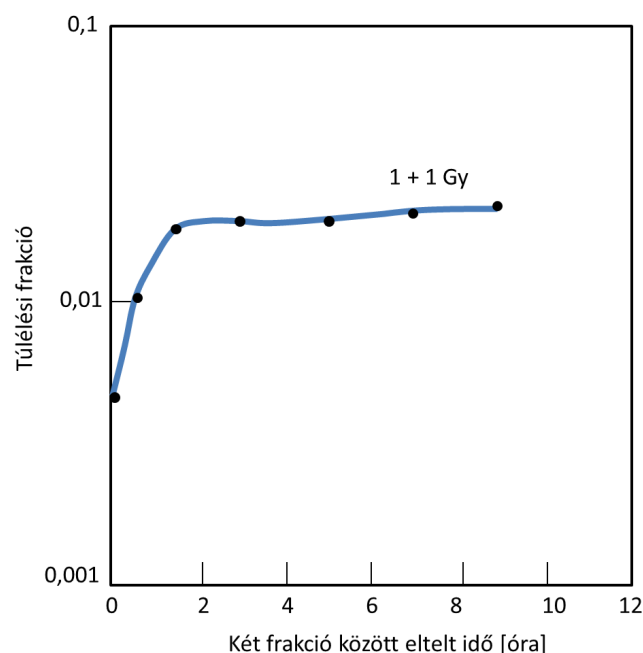
A daganatos sejtek sugárérzékenyebbek a normálszöveteknél, mivel a daganat kialakulásához vezető génkárosodások miatt az esetek többségében már károsodott a DNS hibajavító mechanizmus eredményessége, a szubletális károsodások kijavítása tehát kevésbé eredményes az egyes frakciók között.



5.12. ábra. Megosztott dózisok hatása sejtek túlélésére.

5.7. A megosztott dózisok között eltelt idő szerepe a sejtek túlélésében

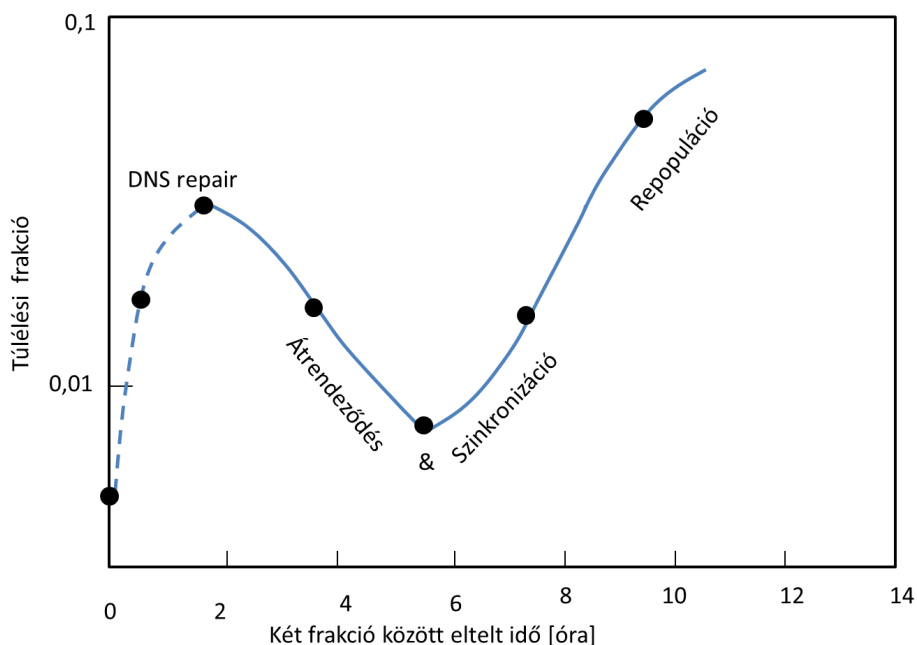
A DNS hibajavító folyamatok egy bizonyos gyorsasággal dolgoznak. A megosztott dózisok, adott esetben az egyes frakciók között elegendő idő kell, hogy rendelkezésre álljon a sejt számára a szubletális károsodások teljes mértékű kijavításához. A megosztott dózisok közötti időtartam szerepének tanulmányozására elvégezhetjük ismét a fent említett, megosztott dózisokkal végzett kísérletet úgy, hogy fokozatosan növeljük a két fél dózisú besugárzás közti időtartamot. A 5.13. ábrán megfigyelhető, hogy a megosztott dózisok közti időtartam növelésével egy bizonyos időtartamig a túlélő sejtek száma fokozatosan nő, majd egy bizonyos idő után már nem emelkedik tovább. A jelenség egyértelműen azzal magyarázható, hogy a két dózis között eltelt idő növelésével a szubletális károsodások egyre nagyobb százaléka javítódik ki, és egy bizonyos idő elteltével lényegében az összes szubletális károsodás kijavítódik. Nyilvánvaló, hogy ezen időponton túl, már nem érdemes tovább növelni a két dózis közti időtartamot.



5.13. ábra. A megosztott dózisok között eltelt idő szerepe a sejtek túlélésében.

A fenti esetben olyan sejteket sugaraztunk be, amelyekben megakadályoztuk a sejtosztódást, így csak a DNS hibajavító folyamatok időfüggő eredményességével kellett számolnunk. Mi történik akkor, ha osztódásukban nem gátolt sejteket sugarazunk be megosztott dózisokkal? Kezdetben ugyanazt fogjuk látni, mint az osztódásukban gátolt sejtek esetén, vagyis a túlélő sejtek száma nőni fog a két besugárzás között eltelt idő függvényében (5.14. ábra). Ennek magyarázata az, amit korábban is említettünk, vagyis az első besugárzás hatására kialakult szubletális károsodások az idő függvényében egyre eredményesebben javítódnak ki a második besugárzás előtt. Érdekes módon, egy bizonyos időtartamon túl a túlélő sejtek száma egyre csökken, majd újból emelkedésnek indul. Miért csökken egy időponton túl a túlélő sejtek száma? A besugárzott sejtpopulációban az egyes sejtek a sejtciklus különböző fázisaiban vannak. Korábban említettük, hogy a sejtek sugárérzékenysége különböző a sejtciklus egyes fázisaiban. Az első besugárzás hatására elsősorban a sugárérzékeny G2 és M fázisban levő sejtek fognak elpusztulni, a túlélő sejtek többsége a sugárrezisztens S fázisban tartózkodott. Az ionizáló sugárzás így mintegy szinkronizálja a túlélő sejteket. Az első besugárzást követően a sejtosztódás egy bizonyos ideig blokkolódik, majd újra megindul és a túlélő sejtek most már szinkronban haladnak át a sejtosztódás egyes fázisaiban. A sugárrezisztens S fázisban lévő sejtek egy idő után átlépnek a sugárérzékeny G2 és M fázisba, és ha ekkor sugarazzuk be a sejteket a második dózissal, a túlélő sejtek aránya kisebb lesz (5.14. ábra). Még tovább növel-

ve a két frakció közti időtartamot, az első besugárzást túlélő sejtek visszakerülnek az S fázisba, tehát több sejt fogja túlélni a második besugárzást, a túlélő frakció újra nőni fog. A sejtcikluson belüli átrendeződéssel magyarázható tehát az, hogy egy bizonyos idő elteltével a második besugárzás hatására kezdetben csökken, majd újra nő a túlélő sejtek száma. Ha még tovább növelem a két besugárzás közti időtartamot, akkor már azzal is számolnom kell, hogy az első besugárzást túlélő sejtek egy osztódáson átesnek, tehát megduplázódott az első besugárzást túlélő sejtek száma (5.14. ábra, repopuláció).



5.14. ábra. A megosztott dózisok között eltelt idő szerepe a sejtek túlélésében osztódó sejtek esetében.

Az angol nyelvű elnevezések alapján azt szoktuk mondani, hogy lényegében a sugárbiológia három **R**-je befolyásolja a sugárzást túlélő sejtek számát, a fracionált sugárterápia hatásfokát. Ezek a **R**epair (kétláncú DNS-töréseket javító folyamatok), a **R**eassortment (a sejtosztódás egyes fázisai közti átrendeződés) és a **R**epopuláció (a túlélő sejtek számának növekedése a sejtosztódás következtében). Később még visszatérünk ezekre a folyamatokra, de már most is hangsúlyozni szeretnénk, hogy a fracionált sugárterápia során a frakciódózisok között eltelt idő, és a terápia időtartama alapvetően meghatározza a normálszövetek, és a daganatsejtek sugárhatásra adott válaszreakcióit.

Irodalomjegyzék

- [1] Gázsó L, Sáfrány G, Köteles Gy: Az ionizáló sugárzás biológiai hatásai. "Sugár-egészségtan" (szerk. Köteles György) Medicina, Budapest, p57-112. 2002.
- [2] Hall EJ: Radiobiology for the Radiologist. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000.
- [3] Helleday T, Lo J, van Gent DC és Engelward BP: DNA double-strand break repair: from mechanistic understanding to cancer treatment. DNA Repair 6:p923-935. 2007.
- [4] Houtgraaf JH, Versmissen J és van der Giessen WJ: A concisereview of DNA damage checkpoints and repair in mammalian cells. CardiovascRevascMed. 7:p165-172. 2006.
- [5] Joiner M and van der Kogel A: (ed.) Basic Clinical Radiobiology. Arnold, London, England, 2009.
- [6] Lieber MR, Ma Y, Pannicke U és Schwarz K: Mechanism and regulation of human non-homologous DNA end-joining. NatRevMolCellBiol 4:p712-719. 2003.
- [7] Nias AHW: An Introduction to Radiobiology. J. Wiley & Sons, Chichester, England, 2000.
- [8] Pawlik TM, Keyomarsi K: Role of celcycle in mediating sensitivity to radiotherapy. Int. J. RadiatOncolBiolPhys. 59:p928-942. 2004.
- [9] Polgár Cs, Major T, Sáfrány G: Sugárterápia. „Az Onkológia Alapjai” (szerk. Kásler M), Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, p123-148. 2011.
- [10] Sáfrány G: A sugárbiológia alapjai. „Nukleáris Medicina” (szerk. Szilvási I), Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, p79-92. 2010.
- [11] Steel GG (ed.): Basic Clinical Radiobiology. Arnold, London, England, 2002.
- [12] Van Gent DC and van der Berg M: Non-homologous end-joining, a sticky affair. Oncogene 26:p7731-7740. 2007.

6. fejezet

Sugárvédő anyagok

Lumniczky Katalin és Sáfrány Géza

Elméletileg sugárterápiával bármilyen daganatot lehet(ne) hatékonyan kezelni, ha a sugárzást kellően nagy dózisban alkalmazhatnánk. Ennek azonban határt szab az a körülmény, hogy még a legkorszerűbb sugárterápiás eljárások során is a daganatok környezetében lévő egészséges szövetek is a sugármezőbe kerülnek különböző mértékben. A tolerancia dózis az, a sugárterápia során alkalmazott összdózis, amelynél egy bizonyos mellékhatás kialakulásának a kockázata az egészséges szövetekben egy meghatározott időintervallumon belül egy meghatározott százalék alatt marad. A tolerancia dózis növelésének egyik módja, hogy csökkentjük az egészséges szövetek károsodását a sugárterápia során. Ennek fizikai és kémiai/biológiai módjai lehetnek. A fizikai módszerek közé tartoznak olyan sugárterápiás eljárások, technikák, protokollok alkalmazása, amelyek jobban kímélik az egészséges szöveteket. Ennek a fejezetnek nem célja a fizikai eljárásoknak az ismertetése. Ebben a fejezetben az egészséges szöveteket kímélő kémiai és biológiai módszereket ismertetjük röviden.

A sugárterápia során az egészséges szövetet kímélő terápiák alkalmazásának alapvető feltétele, hogy azok terápiás nyereséggel járjanak. Ez azt jelenti, hogy védő hatásukat vagy csak szelektíven az egészséges szövetekben fejtsék ki, vagy pedig a hatás lényegesen nagyobb legyen az egészséges szövetben, mint a daganatban. Mivel az egészséges szövetek sugárérzékenységét az azokat felépítő sejtek egyéni sugárérzékenységén kívül sok egyéb tényező is befolyásolja, amelyek adott esetben szövetenként eltérőek lehetnek, nagy valószínűséggel az alkalmazandó sugárvédő eljárásoknak is szövet-specifikusnak kell lenniük.

Az egészséges szervek, szövetek sugárérzékenységét befolyásoló tényezők:

- A szöveteket felépítő sejtek belső (*intrinsic*) sugárérzékenysége:
 - proliferációs kinetika
 - sejt differenciálódás mértéke
 - DNS károsodások javítási hatékonysága
- A szövetek regenerációs képessége
- A sejteknek a szöveteken belüli szerveződési hierarchiája (önálló funkcionális egységekkel rendelkező szervek, mint tüdő vagy vese, vagy nem rendelkező szervek, mint bél, bőr)
- A szövetekben kialakuló gyulladás mértéke

Az egészséges szöveteket kímélő eljárásokat 3 csoportba soroljuk:

1. A klasszikus sugárvédő anyagok azok, amelyeket a sugárterápia előtt, alatt vagy közvetlenül utána adunk azért, hogy megelőzzük a károsodások kialakulását, vagyis profilaktikus célt szolgálnak.
2. A sugárzás hatásait mérséklő anyagok, vagy sugárhatás gyengítők (angol szakirodalomban az elnevezésük *radiation mitigators*) olyan vegyületek, amelyeket a sugárzás alatt vagy röviddel utána alkalmazunk, még mielőtt a mellékhatásokra jellemző tünetek megjelenének.
3. A sugárzás mellékhatásaiként fellépő tünetek kezelésére szolgáló terápiás eljárások, vegyületek.

Az alábbiakban néhány fontosabb sugárvédő hatással rendelkező vegyületet és eljárást ismertetünk részletesebben, a már tüneteket mutató késői mellékhatások kezelésére szolgáló szerekkel viszont nem foglalkozunk.

6.1. Antioxidáns hatással rendelkező, szabadgyök-fogó klasszikus sugárvédő vegyületek

Ide olyan anyagok és eljárások tartoznak, amelyek a sugárzás okozta kezdeti, főleg fizikai és kémiai károsodások fázisában hatnak, döntő többségük a víz radiolízise során keletkezett szabadgyökök mennyiségének csökkentése révén hat. Az ide sorolt vegyületek tehát antioxidáns hatással rendelkeznek. Ahhoz, hogy hatásuk érvényesüljön, a besugárzás pillanatában jelen kell lenniük a sejtekben. A szervezetben több természetes antioxidáns

molekula is jelen van, ezeknek az a fiziológiás szerepük, hogy csökkentsék a sugárzás és egyéb oxidatív stressz hatására a sejtekben keletkező szabadgyökök mennyiségét. Ilyen molekulák a szuperoxid diszmutázok (SOD-ok), a glutationperoxidáz, a glutationreduktáz, a kataláz, amelyek enzimek és mindegyiknek megvan a maga specifikus szubsztrátja. Ezekon kívül több kis molekulású természetes antioxidáns molekula is ismert, mint az α -tokoferol, az aszkorbinsav, a thiolok, a glutationok. A sejtekben fiziológiásan előforduló antioxidánsok hidrogén donorként működnek, részlegesen semlegesítve az oxidatív stressz során keletkező szabadgyököket, amelyek ezáltal elvesztik reaktivitásukat, és nem károsítják a sejtet.

6.1.1. Amifosztin (WR2721, Ethyol)

Ez egy szerves tiofoszfát vegyület, amelyiknek a sugárvédő hatását a legalaposabban tanulmányozták és eddig az egyetlen, amit a klinikumban is alkalmaznak az egészséges szövetek sugárvédelmére. Hidrofil molekula, amit intravénásan adva hamar eltűnik a vérből (a fél-életideje 1-3 perc). A különböző szövetekbe való bejutása és kiürülése viszont eltérő. Alapállapotban inaktív prodrug (gyógyszer előalak), amit a szöveti alkalikus foszfatáz hidrolizál. Mivel az alkalikus foszfatáz működése 8-9-es pH-jú környezetben optimális, az amifosztin is aktívabban metabolizálódik alkalikus közegben. Sugárvédő hatását az alábbi mechanizmusok révén fejti ki:

1. Szabadgyök fogó, az oxigénnel kompetícióban működik.
2. Közvetlenül is reagál az oxigénnel, helyi hypoxiát hoz létre.
3. Hidrogén donor, elősegíti a DNS lánc kémiai javítását.
4. Elősegíti a DNS lánc becsomagolódását, csökkentve a szabadgyökök hozzáférését a DNS lánchoz.
5. Feltételezetten antimutagén hatással is rendelkezik azáltal, hogy stimulálja a DNS szintézisben és javításban résztvevő gének expresszióját és a sejteknek a sejtciklusban való előrehaladását.

A legjelentősebb védő hatást a nyálmirigyekben fejti ki, de jó védő hatása van a csontvelőre, a vékonybél nyálkahártyára, a bőrre és az ivarsejtekre is. Szelektív hatása úgy érvényesül, hogy a daganatokra jellemző abnormális érhalózat miatt lassabban dúsul a tumorszövetben, mint a környező egészséges szövetekben. Azon kívül, a tumorokra jellemző hypoxia és savas közeg miatt a szöveti alkalikus foszfatáz aktivitása alacsony, ezért az amifosztin lényegesen kisebb hatékonysággal metabolizálódik. Az amifosztint mind intravénásan, mind szubkután lehet adagolni. Mellékhatásai közül az (alacsony vérnyomás) a legsúlyosabb. Ezen kívül okozhat még émelygést, hányást, aluszékony-ságot, bőrreakciókat, átmeneti hypokalcémiát. Számos klinikai vizsgálat értékelte az

amifosztin sugárvédő hatását különböző daganattípusok sugárterápiás kezelése során. A legmeggyőzőbb hatása a sugárzás okozta szájszárazság (xerostomia) kivédésében volt fej-nyaki daganatok sugárterápiájánál. Ezen kívül a medence besugárzások mellékhatásaként kialakuló bélnyálkahártya gyulladás, és a tüdő, illetve mellkas besugárzások mellékhatásaként kialakuló akut tüdőgyulladás enyhítésében bizonyult hatásosnak. Az amifosztin terápiás hatékonyságával szemben nagyon sok sugárterápiás szakembernek fenntartásai voltak/vannak, mivel komoly kockázati tényező lehet a szer alkalmazásakor, hogy nemcsak az egészséges szöveteket, de a daganatot is rezisztensebbé teszi a sugárzással szemben. Ezzel kapcsolatban 2011-ben egy francia kutatócsoport nagy meta-analízist publikált, ami 16 különböző vizsgálatból származó több mint 2200 beteg adatai alapján arra a következtetésre jutott, hogy az amifosztin adása nem rontotta sem a betegek összesített, sem a progressziómentes túlélését.

6.1.2. Nitroxid alapú antioxidánsok

Ezek döntően még csak kísérleti fázisban levő vegyületek. Az egyik ilyen a tempol (4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxid), amelyik oxigén hatására nitroxid gyökké oxidálódik. Sugárvédő hatását úgy fejt ki, hogy utánozza a szuperoxid diszmutázt és semlegesíti a szabadgyököket. Redukáló környezetben hidroxilaminná alakul, aminek szintén van gyenge antioxidáns hatása, de sugárvédő hatása már nincs. A tempol érdekes tulajdonsága, hogy az oxidált formája a mágneses rezonancia vizsgálatok során kontrasztjelet ad. Ezt a tulajdonságát kihasználva kimutatták, hogy a tempol bejut a daganatba is az egészséges szövetek mellett, de a daganatokban sokkal gyorsabban redukálódik nem sugárvédő hidroxilaminná. Nagy hátránya viszont, hogy kis hatékonysággal jut be a sejtekbe, ezért nehezen éri el a védő hatás kifejtéséhez szükséges koncentrációt.

6.1.3. Szuperoxid-diszmutáz alapú génterápia

A szuperoxid-diszmutáz (SOD) egy olyan enzimcsalád, amelyik a szabadgyökök természetes semlegesítését végzi a mitokondriumokban, a citoplazmában, illetve az extracelluláris térben. Állatkísérletes rendszerekben génterápiás eljárásokkal a SOD gént különböző vektorokba klónozva és azokat lokálisan tüdőbe, nyelőcsőbe, húgyhólyagba, szájnyalkahártyába bejuttatva az enzim termelődése lokálisan megnőtt. Ez a megnövekedett enzim aktivitás jelentősen csökkentette az egészséges szövetek károsodását a sugárterápia során.

6.1.4. Szelén

A szelén a glutation-peroxidáz aktivitását fokozza. Patkánykísérletekben főleg a nyálmirigyekre kifejtett védő hatását figyelték meg mind a szer szisztémás, mind annak lokális adagolása után, de javította az állatok túlélését is. Jelenleg a szelén sugárvédő hatásával kapcsolatos tudományos ismeretek túl kevesek ahhoz, hogy a daganatos betegségekben a szelén adagolása mellett vagy ellen állást tudjunk foglalni.

6.1.5. Az egészséges szövetekben helyi hypoxiát okozó eljárások

Az elgondolás lényege az, hogy a szövetekben kialakuló kisfokú hypoxia sugárrezisztenssé teszi azokat. Fej-nyak tumoros betegek *krioterápiája* azt jelenti, hogy a szájnyálkahártya és a nyálmirigyek védelmére a sugárterápia során a beteg jégkockákat szopogat. Ezzel a hideg hatására lokális érösszehúzó hatás lép fel, ami akut hypoxiát okoz. Hasonlóan a bőr és a végbélnyálkahártya sugárvédelmére szolgálhatnak lokálisan alkalmazott, érösszehúzó hatással rendelkező anyagok. Oda kell viszont figyelni arra, hogy az érösszehúzó hatású anyagok csak lokálisan alakuljanak ki, és ne érintse a daganatot ellátó ereket is.

6.2. A sugárzás hatásait mérséklő anyagok (sugárhatás gyengítők)

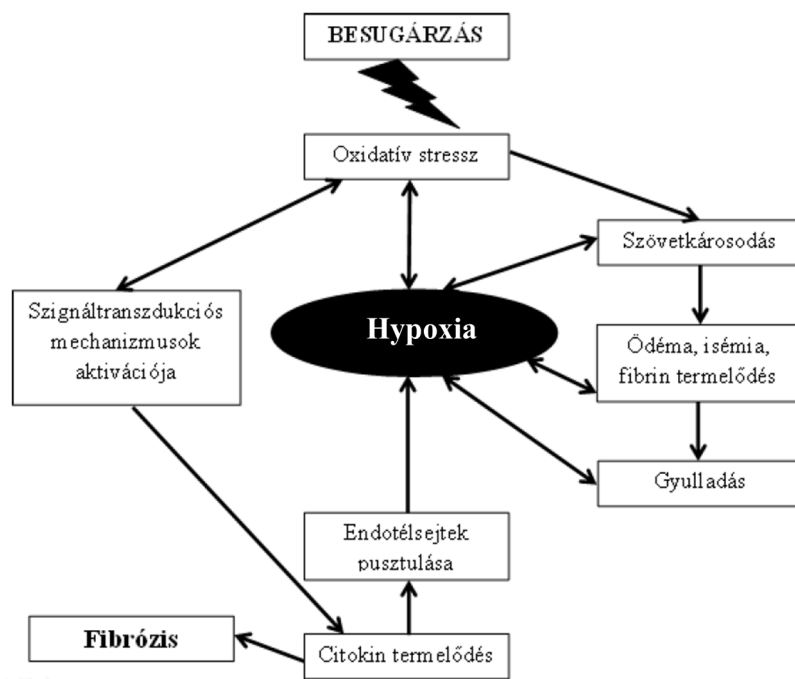
A sugárzás késői melléhatásaiként kialakuló tünetek olyan folyamatok eredményeképpen jelennek meg, amelyek már a sugárzás után közvetlenül elkezdődnek és önfenntartóvá válnak, de tüneteket még sokáig nem okoznak. Ilyen folyamatok a tartósan megnövekedett sejtpusztulás, a citokinek termelésének tartós megnövekedése, ami érkárosodáshoz, lokális hypoxiához, krónikus gyulladáshoz, és végső soron fokozott extracelluláris mátrix képződéshez (fibrózishoz) vezet (6.1. ábra). A sugárhatás gyengítők egyik csoportja ezt a circulus viciosus próbálja megszakítani vagy gátolni. Egy másik csoportjába tulajdonképpen növekedési faktorok tartoznak, amelyek a sugárzás alatt vagy közvetlenül utána adva stimulálják a sugárzás szempontjából kritikus szövetek (csontvelő, száj és bélnyálkahártya) sejtekkel való repopulációját. Így ez utóbbi csoport főleg az akut toxicitás kivédésében/csökkentésében játszik szerepet.

A 6.1. táblázatban jellegzetes sugárhatás gyengítők fontosabb hatásait foglaltuk össze, az alábbiakban pedig részletesebben is ismertetünk néhányat ezek közül.

6.1. táblázat. Jellegzetes sugárhatás gyengítők.

Vegyületcsoport	Terápiás szer	Hatásmechanizmus	Alkalmazás
Növekedési faktorok	Palifermin	Fokozza a hámsejtek növekedését, differenciálódását, a DNS javítást és a szabadgyökök semlegesítését	Szájnyálkahártya gyulladás csillapítására
ACE gátlók	Captopril, Enalapril, Ramipril	Gátolja a sugárzás indukálta TGF- β termelődést, gátolja a krónikus oxidatív stresszt, csökkenti a reaktív nitrogén- gyökök mennyiségét	Sugárzás indukálta nefropátia, látóideg neuropátia és tüdőgyulladás megelőzése
Izoflavonok	Genistein	Hematopoetikus őssejtek védelme, antioxidáns, COX-2 gátló	Kísérleti fázisban tüdőfibrosis megelőzésére
COX-2 gátlók és nem-szteroid gyulladáscsökkentők	Aspirin, Ibuprofen	Gátolja a ciklooxygenáz-2 enzimet és rajta keresztül a prosztaglandin szintézist	Nyálkahártya gyulladás csillapítása
Sztatinok	Simvastatin, Lovastatin	Extracelluláris mátrix szintézis gátlása	Sugárzás indukálta tüdőfibrosis és enteropátia mérséklése
TGF- β gátlók	Halofuginon	A TGF- β jelátviteli rendszer és a profibrotikus folyamatok gátlása	Antifibrotikum kísérleti fázisban
Proteáz gátlók	Bowman Birkproteínáz gátló	Fokozza a DNS javítást és annak hatásfokát	Antifibrotikum kísérleti fázisban

Citrin és mts. után átdolgozva



6.1. ábra. Sugárzás késői mellékhatásainak kialakulásához vezető folyamatok.

6.2.1. Hematopoetikus növekedési faktorok

Ebbe a csoportba a csontvelői őssejtek osztódását és differenciálódását elősegítő növekedési faktorok és kolónia stimuláló faktorok tartoznak. A leggyakrabban, legeredményesebben használt két kolónia stimuláló faktor a granulocita kolónia stimuláló faktor (G-CSF), illetve a granulocita-makrofág kolónia stimuláló faktor (GM-CSF). Elsősorban a leukémiás betegek kemoterápiája során a kezelés mellékhatásaként kialakuló súlyos granulocitopénia enyhítésére alkalmazzák. Azonkívül nagy dózisu sugárexpozíció után kialakuló akut sugárbetegség csontvelői szindrómájának kezelésére is használják, a csontvelő spontán regenerációjának a gyorsítására. A G-CSF és GM-CSF pontos hatásmechanizmusát, a klinikai alkalmazásainak a részleteit a 9. fejezetben ismertetjük. A sugárterápia során történő alkalmazásukkal kapcsolatban a csontvelői mellékhatások csökkentésére még kisebb a rendelkezésünkre álló tapasztalat. Egyes kutatók fenntartásaikat fogalmazzák meg ezekkel a szerekekkel kapcsolatban, mivel állatkísérletes rendszerekben leírták, hogy nem eléggé szelektívek és a daganatsejtekre is lehet védő hatásuk.

6.2.2. Keratinocita növekedési faktor (KGF-1, palifermin)

A KGF-t elsősorban a mezenchimális sejtek termelik és a különböző szövetekben lévő hámsejtekre hatnak. Növekedési faktor, amelyiknek széles spektrumú celluláris hatásai vannak: stimulálja a sejtek differenciálódását, proliferációját, a DNS javítást (repair), a reaktív szabadgyökök semlegesítését. Kísérleti rendszerekben vizsgálták, hogy a KGF milyen mértékben képes csökkenteni a sugárzás indukálta száj- és vékonybél nyálkahártya, tüdő és hólyag mellékhatásokat. Valamennyi esetben igazolták a KGF pozitív, védő hatását. A gyakorlatban főleg a sugárzás indukálta szájnyálkahártya károsodások csökkentésére tesztelték. Mind sugárzás előtt, mind közvetlenül a sugárzás után hatásos. Az Amerikai Élelmiszer és Gyógyszer Ellenőrzési Hatóság (US Food and Drug Administration, FDA) engedélyezte a palifermin profilaktikus adagolását olyan betegeknél, akiket csontvelő beültetés céljából nagy dózisu (12 Gy) egyszeri egésztest besugárzással, valamint ciklofoszfamiddal és etoposiddal kezeltek. Fej-nyak tumoros betegek kombinált sugár- és kemoterápiával való kezelése esetében több fázis III vizsgálat is igazolta a palifermin enyhe védő hatását a szájnyálkahártya károsodással szemben. Így pl. Brizel és munkatársai kimutatták, hogy a KGF-t a kombinált sugár és kemoterápia megkezdése előtt 3 egymást követő napon, majd pedig a terápiát követően hetente adagolva, szignifikánsan csökkentette a mukozitisz (nyálkahártya gyulladás), diszfágia (nyelési nehézség) és szájszárazság tüneteinek súlyosságát azoknál a betegeknél, akik hyperfrakcionálásban részesültek, de a standard frakcionálási sémával kezelt betegeknél a KGF-nek ezt a védő hatását nem tudták kimutatni. Egy 2011-ben közölt több centrumban végzett kettős vak kontrollt alkalmazó vizsgálat már normál frakcionálás után is igazolta a palifermin védő hatását, igaz nagyobb koncentrációban alkalmazva a szert. Eredményeik azt mutatják, hogy a mukozitisz előfordulásának arányát csak kisebb mértékben tudta csökkenteni (69% palifermin nélkül vs. 54% paliferminnel), de a mukozitisz lényegesen később jelent meg a sugárterápia után, és a már kialakult mukozitisz a paliferminnel kezelt betegeknél csak 5 napig tartott szemben a nem kezelttel, akiknél ez 26 nap volt. Látható tehát, hogy a palifermin nem alkalmas arra, hogy kivédje a mukozitisz kialakulását, de kiválóan alkalmas arra, hogy csökkentse a folyamat súlyosságát. Hosszú távú tapasztalatok mindazonáltal a paliferminnel nem állnak még rendelkezésre, de az eddigi eredmények azt mutatták, hogy annak ellenére, hogy egyes laphámsejtes daganatok is kifejezhetik a KGF receptort, a palifermin kezelés nem befolyásolta negatívan a daganat lokális kontrollját és a daganat-mentes túlélést.

6.2.3. TGF- β termelődés csökkentését célzó szerek

A TGF- β nagyon sokoldalú és ellentmondásos hatásokkal rendelkező növekedési faktor, amelynek tumor növekedését serkentő és azt gátló hatása is van a szöveti környezettől és a rá ható citokin miliótól függően. Az egészséges szövetek esetében kulcsfontosságú szerepe van a krónikus gyulladás fenntartásában és a fibrózis kialakulásában. Látens formában

termelődik, hatásának kifejtéséhez aktiválódnia kell. A sejtek felszínén a TGF- β 1 és 2 receptorokhoz kapcsolódik, ahonnan a jel a SMAD transzkripciós faktorokon keresztül jut el a sejtmagba. Habár a fibrózisban játszott szerepe már régóta ismert, csak nem olyan régen kezdték el vizsgálni a TGF- β jelátviteli útvonalhoz kapcsolódó potenciális terápiás célpontokat. Állatkísérletes rendszerekben kimutatták, hogy a TGF- β receptor gátlása csökkentette a tüdőfibrózis kialakulását. A halofuginon egy kis molekulású vegyület, amely antifibrotikus hatását a TGF- β jelátviteli útvonal gátlásával feje ki, humán vizsgálati eredmények még nem állnak rendelkezésre.

Az angiotenzin konvertáz enzim (ACE) gátlók (captopril, enalapril) szintén a TGF- β rendszeren keresztül gátolják a tüdő- és vesefibrózis kialakulását, csökkentik a sugárterápia után kialakuló tüdőgyulladás súlyosságát, illetve a látóideg károsodást. A TGF- β rendszerre való hatásukon kívül közvetlenül is képesek csökkenteni a sugárzás hatására kialakuló oxidatív stresszt a szabad nitrogényökök semlegesítése révén.

6.2.4. Egyéb sugárhatás gyengítők

Az EUK-207 egy, még kísérleti fázisban lévő SOD-mimetikum. A kezdeti állatkísérletes vizsgálatok azt mutatják, hogy csökkenti a sugárzás indukálta DNS károsodás mértékét, és javítja a DNS javítás hatékonyságát. A genistein természetes izoflavon, amely a szójababban található, szintén csökkenti a DNS károsodás mértékét. Ezen kívül gyulladás csökkentő hatással is rendelkezik azáltal, hogy gátolja a COX-2 expressziót, csökkenti a gyulladásos citokinek és sugárzás indukálta szabadgyökök termelődését. Mindkét szert elsősorban a sugárzás indukálta tüdőfibrózis megelőzésére, mérséklésére tesztelik.

A vaszkuláris-endotéliális növekedési faktor (VEGF) gátlása a daganatokban az új erek képződésének visszazsorítása révén hat. A VEGF gátlásnak az egészséges szövetekre kifejtett hatása kevésbé ismert. A bevacizumab (Avastin) VEGF-ellenes monoklonális antitest, amelyet radiokemoterápiával kombinációban I és II fázisú klinikai vizsgálatokban tesztelnek, mint hatékony angiogenezis (érképződés) gátlót főleg végbél daganatokban. Mindazonáltal megfigyelték, hogy a bevacizumab a gliomák sugárterápiás kezelése csökkentett bizonyos agyi mellékhatásokat, mint például az agy nekrozisát. Hatását elsősorban a vér-agy gát endotélsejtjeire hatva feje ki, csökkentve a kapilláris permeabilitást és az agyödémát. Állatkísérletekben kimutatták, hogy bizonyos sztatinok, amelyeket a vér koleszterinszintjének csökkentésére használnak, szintén képesek csökkenteni a késői agyi mellékhatásokat, főleg az agyszövet nekrozisát. Hatásuk különösen ACE gátlókkal együttesen alkalmazva érvényesül.

Bizonyos proteáz gátlóknak, mint a Bowman-Birk proteináz inhibitor is szerepük lehet az egészséges szövetekben kialakuló késői mellékhatások, elsősorban a fibrózis csökkentésében. Fokozzák a DNS javítás hatékonyságát és csökkentik a DNS láncban kialakuló hibák számát.

A gyulladáscsökkentő szerek, mint a glukokortikoidok, illetve a COX-2 gátlók a késői, krónikus gyulladásos folyamatok enyhítésében és a fibrózis csökkentésében játszhatnak

szerepet. A makrofágok aktivitásának a gátlása szintén a krónikus gyulladási folyamatok visszaszorításában segíthet.

Ahogy a daganatellenes terápiák hatékonysága javul, és a betegek hosszú távú túlélése nő, egyre nagyobb problémát jelentenek a sugárzás okozta késői mellékhatások, amelyek komolyan ronthatják a daganatból meggyógyult betegek hosszú távú életkilátásait vagy az életminőséget. A fentiekben ismertetett sugárvédő szerek és sugárhatás gyengítők egyike sem képes kivédeni a sugárzás okozta korai és/vagy késői mellékhatások kialakulását, csak módosítani azoknak a gyakoriságát vagy csökkenteni a tünetek súlyosságát. Ezért nagyon fontos a különböző antifibrotikus terápiák fejlesztése is, amelyek a sugárvédőkkel és sugárhatás gyengítőkkel együttesen alkalmazva a sugárterápia okozta korai és késői mellékhatásokat egyaránt csökkenthetik.

Irodalomjegyzék

- [1] Andreassen CN, Grau C, Lindegaard JC: Chemical Radioprotection: A Critical Review of Amifostine as a Cytoprotector in Radiotherapy. 13:p62. 2003.
- [2] Bardet E, Martin L, Calais G és mts.: Subcutaneous compared with intravenous administration of amifostine in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy: final results of the GORTEC2000-02 phase III randomized trial. J. ClinOncol. 29:p127. 2011.
- [3] Bourcier C, Levy A, Vozenin MC és mts.: Pharmacological strategies to spare normal tissues from radiation damage: useless or overlooked therapeutics? Cancer Metastasis Rev. 31:p699. 2012.
- [4] Bourhis J, Blanchard P, Maillard E és mts.: Effect of amifostine on survival among patients treated with radiotherapy: a meta-analysis of individual patient data. J. ClinOncol. 29:p2590. 2011.
- [5] Brizel DM, Murphy BA, Rosenthal DI és mts.: Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma. J. ClinOncol. 26:p2489. 2008.
- [6] Citrim D, Cotrim AP, Hyodo M és mts.: Radioprotectors and Mitigators of Radiation-induced Normal Tissue Injury. The Oncologist 15:p360. 2010.
- [7] Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA és mts.: Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. Int. J. RadiatOncolBiolPhys. 67:p323. 2007.
- [8] Hall EJ, Giaccia AJ (editors): Radiobiology for the Radiobiologist. Sixth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006.
- [9] Joiner M, van der Kogel A (editors): Basic Clinical Radiobiology. Fourth Edition, Hodder Arnold, London, UK, 2009.
- [10] Le QT, Kim HE, Schneider CJ és mts.: Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. J. ClinOncol. 29:p2808. 2011.

- [11] Nieder C, Jeremic B, Licht T és mts.: Hematopoietic tissue II: role of colony-stimulating factors. In: Nieder C, Milas L, Ang KK editors: Modification of radiation response: cytokines, growth factors and other biological targets. Springer-Verlag, Berlin, p103-12. 2003.
- [12] Prasanna PGS, Stone HB, Wong RS és mts.: Normal tissue protection for improving radiotherapy: Where are the Gaps? *TranslCancerRes.* 1:p35. 2012.

7. fejezet

Oxigén hatása a sejtek túlélésére, sugárérzékenyítő szerek, bioereduktív gyógyszerek

Lumniczky Katalin és Sáfrány Géza

A természetben előforduló legjobb sugárérzékenyítő anyag az oxigén. Az oxigén sugárérzékenyítő hatását már a 20. század elején Schwartz megfigyelte, amikor azt tapasztalta, hogy a bőrreakció a rádium applikátor alkalmazása után enyhébb volt, ha a rádium applikátort szorosan rányomta a bőr felszínére. Ő ezt azzal magyarázta, hogy a nyomás hatására a bőrben a véráramlás lecsökken. A 20. század 30-as éveiben angol kutatók (Gray, Read és Mottram) hozták először összefüggésbe a szövetek oxigenizációjának a mértékét a daganatok sugárterápiájának a hatékonyságával. Ettől az időponttól kezdve az oxigénnek a sugárérzékenyítésben játszott szerepe és annak a gyakorlati alkalmazása a sugárterápiában folyamatosan a sugárbiológiai kutatások középpontjában áll. Annak ellenére, hogy nagy előrelépések történtek ezen a területen, máig nincsen olyan, a gyakorlatban széles körben alkalmazható sugárérzékenyítő vegyület, amelyik az oxigén sugárérzékenyítő hatásán túltenne.

7.1. Az oxigén sugárérzékenyítő hatásának mechanizmusa

Különböző sejtvonalak sugárzás hatására felvázolt túlélési görbéinek a lefutása jelentős mértékben eltér attól függően, hogy a sejtek oxigén jelenlétében, a normális légköri viszonyokra jellemző oxigén parciális nyomások mellett lettek tenyésztve (normoxiás körülmények) vagy olyan környezetben, ahol az oxigén parciális nyomása különböző mértékben csökkent (hypoxiás körülmények).

Az oxigén sugárérzékenyítő hatásának a kifejezésére egy mértékegység nélküli arányszámot szokás használni, amit az angol terminológiából átvett rövidítéssel az **OER**-el (**oxigen enhancement ratio**, vagyis oxigénhatást fokozó arányszám) jelölünk. Ez azt mutatja meg, hogy azonos mértékű sejtpusztulás eléréséhez hányszor nagyobb dózisu sugárzást kell alkalmazni oxigén hiányában, mint oxigén jelenlétében. A gyéren ionizáló sugárzások esetében, mint a röntgen- és γ -sugárzás ez az érték 2,5 és 3,5 között mozog nagy dózisok esetében. Kisebb dózisoknál ez az érték kicsit alacsonyabb lehet (2-2,5). Ennek a jelenségnek az a magyarázata, hogy a sejtek sugárérzékenységét a sejteknek a sejtciklusban elfoglalt helye nagyban befolyásolja. Általában a G1 fázisban levő sejtek sugárérzékenyebbek, mint az S fázisban levő sejtek, viszont kevésbé érzékenyek az oxigén jelenlétére (kisebb az OER értékük). Így az alacsonyabb dózisok hatására elpusztuló sejtek elsősorban a G1 fázisban levő alacsonyabb OER értékkel rendelkező sejtek. Az OER érték precíz meghatározása csak azonos sejtekből álló, homogén sejt kultúrák esetében lehetséges. Egy szöveti környezetben, ahol a szövetet többfajta, különböző osztódási potenciállal rendelkező sejt építi fel, az OER értéket csak hozzávetőlegesen lehet becsülni, különös tekintettel arra, hogy egy szerv, szövet sugárérzékenységét az őt felépítő sejtek egyéni sugárérzékenysége mellett egyéb tényezők (keringés állapota, szöveti hierarchia formája, stb.) is befolyásolják.

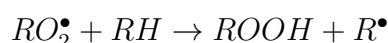
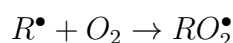
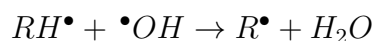
Az ionizáló sugárzás, amikor az élő sejtekben elnyelődik, kétféle módon károsíthatja azokat: közvetlenül, amikor a töltéssel rendelkező nagy energiájú részecskék a sejtek makromolekuláit (és ezen belül is elsősorban a DNS molekulát) közvetlenül károsítják, kémiai kötések elszakadását, az atomszerkezetek megváltozását okozva, illetve közvetve, a víz radiolízise nyomán keletkező szabadgyökök révén. A nagy LET értékű sugárzások esetében a LET érték növekedésével a közvetlen károsító hatásnak egyre nagyobb, a közvetettnek pedig egyre kisebb jelentősége van. A kis LET értékű röntgen- és γ -sugárzások ellenben a biológiai károsító hatásukat elsősorban közvetve, a víz radiolízise és a keletkező szabadgyökök révén fejtik ki. Az oxigén sugárérzékenyítő hatásának a magyarázata a sugárzás nyomán keletkező szabadgyökök megjelenésében keresendő. A fentiekből következik, hogy az oxigén sugárérzékenyítő hatása sokkal inkább érvényesül a kis LET értékű sugárzásoknál. A LET érték növekedésével ez a sugárérzékenyítő hatás egyre inkább csökken. Így 15 MeV neutron sugárzások OER értéke 1,6, míg α -sugárzásoké 1, vagyis az oxigénnek a sugárérzékenyítő hatása egyáltalán nem érvényesül.

A vízmolekulák alkotják a sejtek 80 %-át, ezért a sugárzás szöveti elnyelődésekor keletkező töltéssel rendelkező részecskék legnagyobb valószínűséggel a vízmolekulákkal találkoznak először és lépnek velük kölcsönhatásba. Ez a kölcsönhatás a víz excitációját (gerjesztését) és ionizációját okozza, ami a továbbiakban különböző szabadgyökök kialakulásához vezet. A keletkező szabadgyökök azok, amelyek közvetlenül károsítják a makromolekulákat.

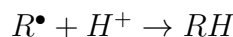
Oxigénszegény környezetben a víz radiolízise során döntően hidratált elektronok (e_{aq}^-), H^\bullet , $\bullet OH$, H_2 és H_2O_2 képződik. Oxigén jelenlétében a hidratált elektronok és a H^\bullet gyorsan átalakulnak superoxid anion ($O_2^{\bullet -}$), illetve perhidroxil (HO_2^\bullet) gyökökké. Így, aerob

környezetben főleg $O_2^{\bullet-}$, $\bullet OH$ és H_2O_2 gyökök vannak jelen a sejtben, amelyek nagy reaktivitásúak. Ebben a közegben a szerves makromolekulák RH csoportjával is reagálhatnak, főleg az $\bullet OH$ csoportok, amikor a H elvonásával szerves R^\bullet gyökök keletkeznek. Amennyiben oxigén nincsen jelen, ezek a szerves gyökök gyorsan visszaredukálódnak RH csoportokká. Oxigén jelenlétében viszont peroxy gyökök keletkeznek (RO_2^\bullet), amelyeknek erős az oxidációs képessége és egy másik RH csoport hidrogén atomjának az elvonásával hidroperoxid (ROOH) képződik, ami egy lényegesen stabilabb molekula az előbbieknél. Így oxigén jelenlétében a szerves molekulákban bekövetkezett oxidatív károsodás stabilizálódik. A keletkezett ROOH a sejt számára nehezen javítható. A fenti reakció összességében a következő:

Oxigén jelenlétében:



Oxigén hiányában:



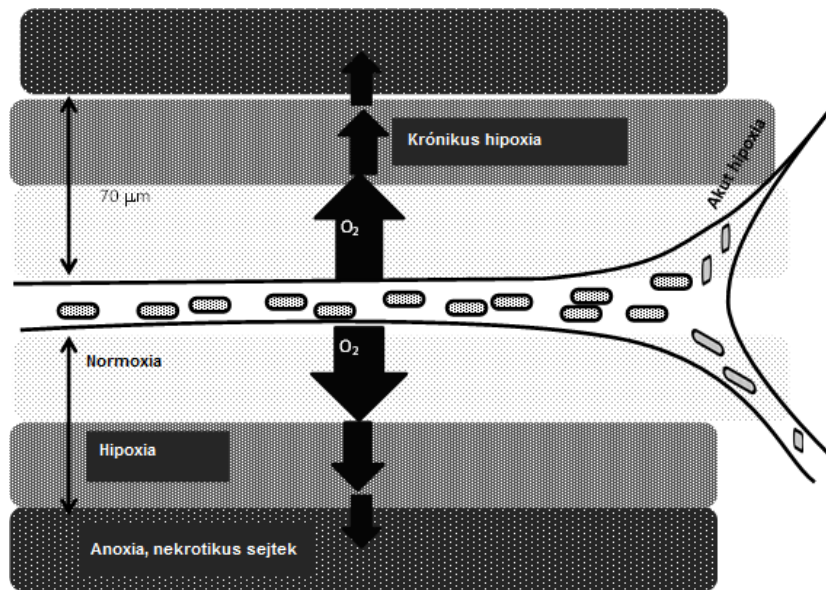
A fenti reakciókból egyenesen következik, hogy az oxigén csak akkor képes sugárérzékenyítő hatását kifejteni, ha a *besugárzás pillanatában* jelen van a rendszerben.

7.2. A sugárérzékenyítéshez szükséges oxigén koncentrációja és a szöveti hypoxia jelentősége a sugárterápiában

Ha elméletileg 1-nek tekintjük a sejtek sugárérzékenységét az oxigén teljes hiányában (anoxiában), akkor levegőben, ahol az oxigén részaránya 21 %, ez a sugárérzékenység 2,8-szor nagyobb lesz. Tiszta oxigén jelenlétében ezt csak mérsékelten tudjuk tovább fokozni, kb. 3-szor nagyobb sugárérzékenységet érve el, mint teljes anoxiában. Ha a levegő oxigén koncentrációját csökkentjük, a sejtek túlélése 5 %-os oxigén koncentrációig nem változik, majd hirtelen csökkenni kezd, de még 0,5 % oxigén jelenlétében is a sejtek sugárérzékenysége 2-szer akkora, mint teljes anoxiában. Ez azt mutatja, hogy a sugárérzékenyítő hatás kifejtéséhez már minimális mennyiségű oxigén is elég.

Az arteriás vérben az oxigén parciális nyomása 100 Hgmm, a vénás vérben pedig 40 Hgmm. A szövetekben ez az érték 1 és 100 Hgmm között változhat. A legtöbb szövetben az oxigén parciális nyomása megegyezik a vénás vérben levő értékkel, vagyis 40 Hgmm (5-7 %) körül van. Hypoxiáról akkor beszélünk, ha a szövetekben az oxigén parciális nyomása 22 Hgmm (3 %) alatti értéket mutat. Tehát, a szervezet bizonyos szövetei fiziológiásan is hypoxiásak, ami sugárbiológiai szempontból azt jelenti, hogy az ilyen szöveteket felépítő sejteknek kisebb a sugárérzékenysége. Ilyen fiziológiás hypoxiát mutató szövetek a máj, vázizmok, bőr, porc szövet, retina.

Hypoxia nagyon gyakran alakul ki a daganatokban. A daganatokban kétfajta hypoxiával találkozhatunk, amelyeknek a kialakulási mechanizmusa eltérő (7.1. ábra). A *krónikus hypoxia* kialakulása azzal magyarázható, hogy a folyamatosan növekvő daganatban az új erek képződése nem tart lépést a gyorsan osztódó daganatsejtekkel. Így az egyes daganatsejtek egyre messzebb kerülnek az őket tápanyaggal és oxigénnel ellátó értől. Az oxigénnek a szövetekben való diffundáló képessége attól függ, hogy a sejtek milyen mennyiségben használják azt el. Az értől távolodva a szövetekben az oxigén parciális nyomása egyre csökken és a sejtek egyre hypoxiásabbakká válnak. A hypoxiás régiókban a daganatsejtek sokáig életképesek maradnak, de anaerob metabolizmusra állnak át és osztódásuk lelassul, vagy leáll, a sugárzással szemben pedig fokozottan rezisztensekké válnak. Általában az oxigén diffundáló képessége $70 \mu\text{m}$, ha a sejtek ennél távolabb helyezkednek el az értől, megszűnik a tápanyag és oxigén utánpótlásuk és nekrozissal elpusztulnak. Számos daganattípusra jellemző a különböző méretű nekrotikus régiók kialakulása a daganatban. Az *akut hypoxia* annak következtében alakul ki, hogy a daganatokban a kiserek időszakosan elzáródhatnak, majd újra megnyílnak. Ez azért van így, mert a daganatokat ellátó érhálózat szerkezete abnormális: az erek kanyargós lefutásúak, az átmérőjük változó, hiányzik az érfalból a simaizomréteg, az endotél réteg és a bazális membrán gyakran nem folytonos. Ennek következtében az erek gyakran elzáródhatnak vagy obstrukció miatt, amit a vér alakos elemei vagy a keringésbe került daganatsejtek okoznak, vagy az erek átmeneti összehúzódása miatt. Ezek a folyamatok teljesen véletlenszerűen zajlanak le a daganatban mind helyileg, mind időben, vagyis előre teljesen kiszámíthatatlan, hogy a daganatnak melyik szakasza éppen mikor válhat időlegesen hypoxiássá. Az akut hypoxia a sugárterápia sikere szempontjából különösen veszélyes, mert a daganat méretétől függetlenül és előre meg nem állapítható módon bárhol és bármikor kialakulhat, és a sugárterápia időpontjában az éppen hypoxiás sejtek pusztulása lényegesen kisebb mértékű lesz, mint normoxiás társaiké.



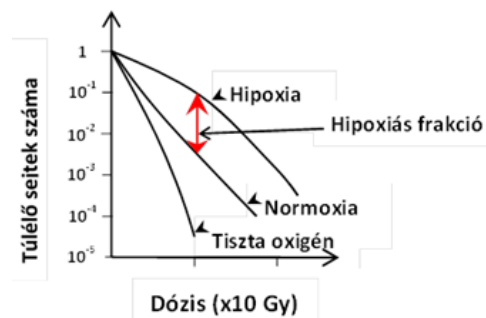
7.1. ábra. Hypoxia kialakulásának mechanizmusa daganatokban. A krónikus hypoxia az oxigén diffúziós távolságának a korlátozottsága miatt alakul ki, szemben az akut hypoxiával, ami az erek időszakos és átmeneti elzáródása miatt jelenik meg.

7.3. A daganat oxigén ellátottságának a mérése

7.3.1. Hypoxia mérése kísérleti tumorokban

Mivel a hypoxiás sejtek aránya jelentősen befolyásolhatja egy daganat sugárérzékenységét, és így a sugárterápia sikerét, fontos lenne olyan megbízható módszereket találni, amivel a daganatok oxigén ellátottsága, illetve a hypoxiás sejtek aránya (hypoxiás frakció) mérhető. Több állatkísérletes rendszerben sikerült kimérni a hypoxiás sejtek arányát és bebizonyítani, hogy ezek valóban közvetlenül befolyásolják a sugárterápia sikerét *in vivo*. Az egyik ilyen kísérletben egy egér szarkóma modellt használtak. Az állatokban növekvő tumort különböző dózissal besugarazták úgy, hogy közben az állattal vagy atmoszférikus oxigént, vagyis levegőt (normoxiás körülmények) vagy nitrogént (hypoxiás körülmények) lélegeztettek be és közben az állatot túltaltatták. Ezt követően a daganatot eltávolították és meghatározták mind a normoxiás, mind a hypoxiás körülmények között besugarazott állatok tumorsejtjeinek a túlélési görbéjét. Ezzel párhuzamosan meghatározták azoknak a daganatsejteknek is a túlélését, amelyeket tiszta oxigént tartalmazó környezetben sugaraztak be *in vitro* (7.2. ábra). Ez utóbbi túlélési görbe ábrázolja azt, hogyan pusztulnának el a daganatsejtek, ha valamennyi sejt oxigéndús környezetben lenne. A hypoxiás körülmények között besugarazott állatok tumorsejtjeinek a túlélési görbéje lényegesen laposabb az előbbinél, ami a hypoxiás sejtek lényegesen nagyobb sugárrezisztenciájára utal. Az első, normoxiás túlélési görbe ábrázolja a fiziológiai körülményekhez leginkább

hasonló túlélést, ahol a túlélési görbe lefutása a daganatban keverten jelen lévő normoxiás és hypoxiás sejtek együttes túléléséből áll össze. Ennek a görbének a lefutása két szakaszra bontható. Az első, kisebb dózisu tartományban a normoxiás sejtek pusztulnak el, és a görbe ezen szakasza hasonló azzal, ahol a sejtek tiszta oxigénben lettek besugarazva. Nagyobb dózisok hatására, amikor a normoxiás sejtek (elméletileg) már mind elpusztultak, a túlélési görbét a hypoxiás sejtek pusztulása dominálja. Látható, hogy ez a szakasz lényegesen laposabb és párhuzamosan fut a hypoxiás sejtek túlélési görbéjével. A hypoxiás frakciót egy kevert tumorban úgy lehet meghatározni, hogy a hypoxiás és atmoszférikus oxigént belélegző állatok daganatsejtjeinek a túlélési görbéit egy függőleges vonallal összekötjük egy olyan szakaszon, ahol a két görbe párhuzamos és meghatározzuk a két túlélő frakció arányát.



7.2. ábra. Daganatsejtek jellegzetes túlélési görbéi, amelyek különböző koncentrációjú oxigén jelenlétében lettek besugarazva. (magyarázat a szövegben)

Egy másik technika, amivel meg lehet állapítani a daganatokban a hypoxiás sejtek arányát az, amikor egy állatban növő daganatban meghatározzuk, hogy sugárterápia után mennyi idővel éri el a tumor a terápia előtti méretét akkor, ha a tumor szabadon nő, illetve akkor, ha a besugárzás pillanatában a tumort (vagy az azt ellátó eret) elszorítottuk (vagyis lokális hypoxiát okoztunk a tumorban). Itt is meg kell határozni mind a normoxiás, mind a hypoxiás tumorok növekedési görbéjét és a görbék lefutása közötti távolság utal a hypoxiás frakció nagyságára. Ennek az utóbbi módszernek az az előnye, hogy az életképes, de sugárrezisztens hypoxiás sejtek számáról ad információt, hiszen azt is mutatja, hogy a hypoxiás sejtek, a hypoxia megszűnése után mennyire képesek osztódni. Ezt úgy is szokták nevezni, hogy sugárbiológiailag hypoxiás frakció, hiszen azoknak a sejteknek az arányát méri, amelyek közvetlenül hozzájárulnak a sugárterápia kudarcához. Ilyen módszerekkel sikerült kimutatni, hogy a legtöbb tumorban vannak hypoxiás sejtek és a hypoxiás frakció a különböző tumorokban igen eltérő, 1 és 50% közötti értékeket mutatva.

7.3.2. Hypoxia mérése humán tumorokban

Könnyen belátható, hogy humán daganatok hypoxiás frakciójának a mérése a fenti módszerekkel nem kivitelezhető. Számos egyéb technika áll rendelkezésre, amivel többkevesebb pontossággal becsülni lehet ezt az értéket humán tumorokban is. Ezeket a módszereket az alábbiakban foglaltuk össze, illetve néhányat ezek közül részletesebben is ismertetünk.

Daganatok vérellátását vizsgáló eljárások

- Kapillárisok közötti távolság meghatározása
- Érsűrűség meghatározása

Hemoglobin oxigén szaturációjának a mérése

- MRI/PET
- biokémiai vizsgálatok

DNS károsodás mérése

- Comet vizsgálat

Hypoxiás markerek kimutatása

- Immunhisztokémiával (pl pimonidazol)
- PET-el (^{18}F -fluoromisonidazol)

Oxigén parciális nyomásának a közvetlen mérése a daganatokban

- Eppendorf próba
- Polarográfiás oxigén elektród

Szöveti hypoxia markerek

Bizonyos vegyületek, mint pl. a 2-nitroimidazol származékok irreverzibilisen kötődnek a hypoxiás sejtekhez. Ilyen anyagok a pimonidazol és az EF2 is, amelyek csak a hypoxiás régiókban képesek addukt (addícióval létrejövő összetett vegyület) képzésre a különböző makromolekulákkal. A daganatok szövettani metszetein végzett immunhisztokémiai vizsgálatokkal a pimonidazol szelektív kötődése alapján jól be lehet azonosítani a hypoxiás régiókat. Az Eppendorf próbákhoz képest megvan az a nagy előnyük, hogy a sejtek szintjén mutatja ki a relatív oxigén koncentrációt, képes elkülöníteni a krónikus hypoxiát az akuttól, illetve a hypoxiás sejteket a már nekrotikus sejtektől.

A sejtek a hypoxiához való alkalmazkodásuk során bizonyos hypoxia-specifikus fehérjéket termelnek. Ilyenek például a HIF (hypoxiával indukálható faktor), illetve CA9 (karbon anhidráz 9). Ezek fiziológiásan termelődnek hypoxiában, vagyis endogén hypoxia markerek. Kimutatásuk szintén immunhisztokémiával lehetséges. Hátrányuk, hogy termelődésük mértékét a szöveti oxigén koncentráción kívül egyéb tényezők is befolyásolhatják. Ugyancsak hátrány, hogy expressziójuk nagyon érzékeny a szöveti oxigén koncentrációjának a változására, már 1-2 %-os eltérés fokozhatja a fehérjék termelődését. Ezért a fokozott HIF expresszió nem feltétlenül tükrözi a sugárrezisztensebb sejtek arányát is.

Oxigén próbás mérések

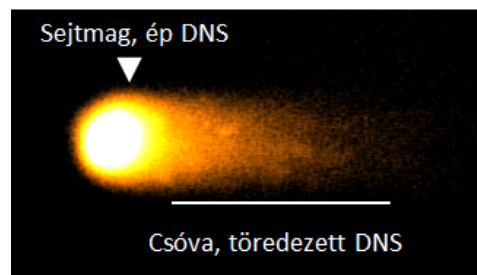
A daganatokba elektródokat juttatnak be, amelyek polarográfiás technikával közvetlenül méri a daganat oxigén koncentrációját. Jelenleg az Eppendorf próba a legelterjedtebb, ahol az elektróda válaszideje nagyon rövid, számítógép vezérléssel gyorsan mozgatható a daganat különböző részeibe és így rövid időn belül nagyszámú mérést képes elvégezni. Az Eppendorf próba méréseinek az értékelése során világossá vált, hogy a hypoxia mértéke a daganatterápia sikere szempontjából egy hasznos prediktív tényező több tumortípus esetében, mint a méhnyakrák, prosztatadaganat, illetve fej-nyaki tumorok. Ugyancsak prediktív tényezője lehet a daganat agresszivitásának is. Újabban egy optikai szondát használnak az oxigént közvetlenül érzékelő elektróda helyett. Ennek a szondának a hegyében egy olyan fluoreszcens festékanyagot helyeztek el, amelyiknek a fluoreszcencia ideje fordítottan arányos a szövetekben lévő oxigén koncentrációval.

***In vivo* hypoxia kimutatására alkalmas nem-invazív módszerek**

Radioaktív izotóppal jelölt 2-nitroimidazol származékok alkalmasak erre a célra, amiket PET, illetve SPECT-el detektálni lehet. Habár ezek a módszerek kevésbé érzékenyek, mint az invazív, biopszia útján eltávolított daganatos metszetek immunhisztokémiai vizsgálata, megvan az a nagy előnyük, hogy dinamikus képet tudnak adni a daganatok oxigén ellátottságának a mértékéről. Ezek a módszerek korszerű sugárterápiás eljárásokkal kombinálva megeremthetik egy *fiziológiásan célzott sugárterápia* lehetőségét, ahol a daganatok különböző részei a hypoxia mértékétől függően különböző sugárdózisokat kaphatnak. Mindazonáltal, azt mindenképpen figyelembe kell venni, hogy az immunhisztokémiai vizsgálatoktól eltérően, mind az oxigén próbás mérések, mind az *in vivo* PET/SPECT vizsgálatok nem az egyes sejtek szintjén, hanem a daganatok bizonyos régióiban méri a hypoxia mértékét. Figyelembe véve, hogy a daganatokon belül a hypoxiás régiók nagyfokú térbeli és időbeli heterogenitást mutatnak, ezek a vizsgálatok is egy statikus állapotot tükröznek és csak hypoxiás *mikrorégiók* kimutatására alkalmasak, amely régiókon belül az egyes sejtekben a hypoxia mértéke (és következményképpen a sejtek sugárérzékenysége) eltérő lehet.

Comet vizsgálat

A Comet vizsgálat (vagy egy-sejtes gél elektroforézis) a DNS láncban bekövetkező lánc-törések mértékének kimutatására alkalmas. A vizsgálat lényege, hogy a sejteket alacsony olvadáspontú agaróz gélbe ágyazzuk, ezt követi a sejtek lízise neutrális vagy alkalikus pH-jú pufferben, majd azok elektroforézise. Intakt, DNS-töréstől mentes sejtek esetében a sejtmagban lévő DNS megőrzi harmadlagos szerkezetét, megmarad a nukleáris mátrixhoz kötődve. Ez a szerkezet az elektroforézis során nem fog vándorolni, hanem egy pontban megmarad a kiindulásnál. A töredezett DNS darabok viszont leválnak a nukleáris mátrixtól és az elektroforézis során a darabok méretétől függően különböző távolságokat vándorolnak a gélben. Ez fluoreszcens mikroszkópon egy üstököshöz hasonló képet ad, ahol a tömör, egy pontban megmaradó, intakt DNS-t tartalmazó sejtmag képezi az üstökös fejét és a csóva pedig a töredezett DNS darabokat. A csóva nagysága arányos a DNS-törés mértékével (7.3. ábra). Hypoxia esetében a sugárzás kevesebb DNS-törést okoz a sejtekben, tehát a csóva nagysága is kisebb lesz, mint normoxiás körülmények között. Ahhoz viszont, hogy megállapítsuk ezt a különbséget és következtetni tudjunk a hypoxia mértékére, szükség van egy olyan kontroll mintára is, amit normoxiás körülmények között sugaraztunk be. Ez a gyakorlatban a daganatok sugárterápiás kezelése során nem megvalósítható.



7.3. ábra. Sugárzás hatására kialakuló DNS lánc-törések kimutatása Comet vizsgálatral. A csóva mérete utal a DNS töredezettség mértékére.

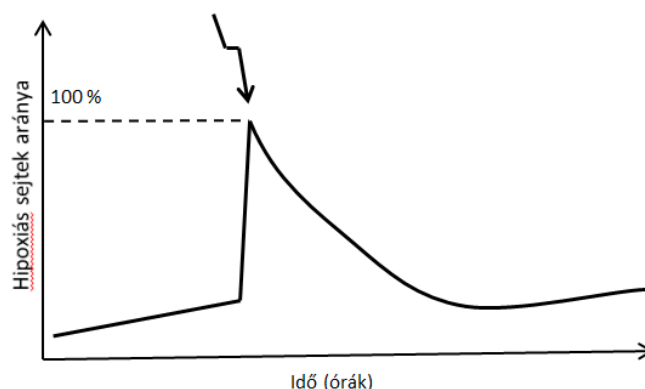
7.4. Reoxigenizáció

Azt, hogy milyen tumor méret után alakul ki hypoxia az egyes daganatokban, nehéz megmondani. Általában azt találták, hogy az 1 mm átmérőnél kisebb daganatok még nem hypoxiásak, viszont e méret felett kialakul különböző mértékű hypoxia. A hypoxiás frakció a daganat növekedésével együtt nő és a daganatban több fókuszban, elméletileg bármelyik ér körül kialakulhat, vagyis nem egy "központi hypoxiás régió" formájában van jelen. Ha a daganatokat egyszeri nagy dózissal besugarazzuk, akkor elméletileg ez a

sugárdózis a normoxiás sejtek döntő többségét elpusztítja; csak a hypoxiás sejtek élnek túl és közvetlenül a besugárzás után a hypoxiás frakció aránya hirtelen közel 100 %-os lesz. Majd, ez az arány lassan lecsökken és a hypoxiás frakció nagysága a besugárzás előtti értékhez közelít (7.4. ábra). Vagyis, a hypoxiás sejtek egy része normoxiássá válik. Ezt a folyamatot reoxigenizációnak nevezzük. Ha ez nem így történne, a frakcionált sugárterápia során a hypoxiás sejtek aránya folyamatosan növekedne, mivel a sugárzás jobban pusztítja a normoxiás frakciót, mint a hypoxiásat. Reoxigenizáció valamennyi tumorban végbemegy, de ennek gyorsasága nagyon változó, néhány órától néhány napig eltarthat. A folyamat végén a hypoxiás frakció lehet kisebb vagy nagyobb, mint a besugárzás előtt. A folyamat pontos mechanizmusa nem ismert. Amennyiben a reoxigenizáció gyorsan végbemegy, az nagy valószínűséggel az akut hypoxia megszűnése miatt helyreálló keringés és oxigén utánpótlás következménye. Ha a folyamat lassan megy végbe, az a krónikus hypoxia megszűnésének következménye. Ilyenkor a normoxiás sejtek pusztulása miatt a daganat összezsugorodik és az elpusztult sejtek eltűnése után a hypoxiás sejtek közelebb kerülnek a kapillárisokhoz, az oxigén már el tud diffundálni hozzájuk, így megszűnik a hypoxiájuk. A reoxigenizációhoz vezető néhány lehetséges mechanizmust a 7.1. táblázatban tüntettünk fel.

7.1. táblázat. Reoxigenizációhoz vezető mechanizmusok a daganaton belül.

Mechanizmus	Időtartam
Időszakosan elzáródott erek megnyílása	percek
A sugárzás hatására károsodott, majd elpusztult sejtek csökkent oxigén fogyasztása miatt az oxigén diffúziós távolság megnő	órák
Az elpusztult daganatsejtek felszívódása, a daganat zsugorodása és a hypoxiás sejtek közeledése az őket tápláló erekhez	napok



7.4. ábra. Hypoxiás sejtek arányának változása a besugárzás előtt és után.

A reoxigenizációnak nagyon fontos szerepe van a gyakorlatban, a frakcionált sugárterápia során. Ha két frakció között eltelt idő elégséges a daganat reoxigenizációjához, megfelelő számú frakció alkalmazása esetén a daganat sejtjei elpusztulnak és a hypoxiás frakció nem befolyásolja érdemben a sugárterápia eredményességét.

7.5. A daganat hypoxia szerepe a kemoterápiás szerekekkel szembeni rezisztenciában

A hypoxiás sejtek jelenléte a daganatban nem csak a daganat sugárrezisztenciáját, hanem bizonyos kemoterápiás szerekekkel szembeni rezisztenciáját is növeli. Megfigyelték, hogy a bleomicin, 5-fluorouracil, metotrexat, illetve ciszplatin lényegesen kevésbé hatékony nagy hypoxiás frakcióval rendelkező tumorok esetében, mint jól oxigénezett tumorokban. Ennek több lehetséges oka van:

1. Az akut hypoxia során kialakuló szabálytalan véráramlás a kemoterápiás szer diffúziójának hatékonyságát csökkenti.
2. A krónikusan hypoxiás sejtekhez, az őket ellátó erek távolsága miatt szintén kisebb hatékonysággal és koncentrációban diffundál a citosztatikum.
3. A hypoxiás sejtek gyakran a sejtciklus G0 fázisában vannak, vagyis aktívan nem osztódnak és így kevésbé érzékenyek a kemoterápiára.
4. A hypoxiás régió általában alacsony pH-jú környezet az anaerob metabolizmus miatt, és savas közegben sok citosztatikum aktivitása csökken.

7.6. A hypoxia szerepe a daganatok progressziójában

Daganatos betegek kezelése során megfigyelték, hogy a hypoxia mértéke nem csak a daganatok sugárrezisztenciáját növeli, de fokozza a daganatok malignitását is. Ezeket a megfigyeléseket állatkísérletes adatok is alátámasztják.

A kilencevenes években Németországban folytatott vizsgálat során méhnyakrák daganatos betegek sugár- és műtéti terápiára adott válaszát követték nyomon. A betegeket két csoportra osztották: azokra, akik tumorában az oxigén próbás mérések 10 Hgmm alatti oxigén parciális nyomást mutattak, és azokra, akiknél ez az érték 10 Hgmm felett volt. Megfigyelték, hogy az alacsony parciális oxigén nyomást mutató, vagyis jelentősen hypoxiás tumorok rosszabbul reagáltak a sugárterápiára. Mindazonáltal, azt is megfigyelték, hogy a csak sebészi beavatkozással kezelt betegek reakciója is rosszabb volt mind a túlélés, mind a lokális tumor kontroll szempontjából. Egy kanadai vizsgálat ugyancsak méhnyakrákos betegeken hasonló következtetésre jutott. Az Amerikai Egyesült Államokban, illetve egy másik, Dániában végzett vizsgálat lágyszöveti szarkómás betegeken

alátámasztotta a fenti megfigyeléseket. Hasonló eredményekre jutottak fej-nyaki daganatos betegek esetében is. Ezek a megfigyelések erős érvek mellett, hogy a hypoxia mértéke egy általános indikátora a daganat malignitásának.

A hypoxia legalább 4 különböző mechanizmus révén befolyásolja a daganatok malignitását:

1. Olyan fiziológiás válaszokat aktivál a szervezetben, amelyek elősegítik a hypoxiás környezethez való alkalmazkodást. Ilyen folyamatok az anaerob metabolizmusra való átállás, az új érképződés serkentése, illetve a fokozott hemoglobin termelődés.
2. Olyan mikrokörnyezetet teremt, amely szelektív növekedési előnyt biztosít a hypoxiára rezisztens daganatsejteknek. Az egészséges sejtek tartósan hypoxiás környezetben egy idő után apoptózissal elpusztulnak. A daganatsejtekre jellemző a nagyfokú genetikai instabilitás, ami többek között különböző spontán mutációk megjelenésében nyilvánul meg. A hypoxiás környezet elsősorban azoknak a mutáns daganatsejteknek a túlélését segíti elő, amelyekben az apoptózis beindításáért felelő gének (pl. a Tp53 tumor szuppresszor gén) inaktiválódtak, és így ezek a sejtek a hypoxiás környezetben túlélnek. Fontos megjegyezni, hogy ezek a daganatsejtek nemcsak a hypoxiával szemben, de egyéb stressz faktorokkal szemben is fokozottan ellenállóbbakká, vagyis fokozottan malignussá és agresszívvé válnak.
3. Károsítja a sejtek DNS javító mechanizmusát és elősegíti a daganatokra jellemző genetikai instabilitás kialakulását. A hypoxia egy szelektív előnyt jelent azoknak a daganatsejteknek, amelyeknek a DNS hibajavításért felelős géneiben mutáció alakult ki, és így nem tudják megfelelően kijavítani a sejtosztódás során a DNS-ben kialakuló hibákat. A hypoxia és az azt követő reoxigenizáció fokozza a DNS szintézist, túlzott replikációt és gén amplifikációt okoz, illetve a ciklusosan változó oxigén nyomás fokozza a reaktív szabadgyökök képződését a sejtekben, ami tovább növeli a DNS károsodást.
4. Fokozza a daganatsejtek áttétképző (metasztatikus) hajlamát. Azoknak a daganatsejteknek biztosít szelektív előnyt, amelyeknek csökkent a növekedési faktorok és az extracelluláris mátrix iránti igénye.

7.7. Sugárérzékenyítő technikák és bioreduktív szerek

A fentiekből látszik, hogy a daganatok sugárterápiájának a sikerét milyen nagymértékben befolyásolja a hypoxia. Ezért a következőkben néhány olyan eljárást, illetve vegyületet ismertetünk, amelyek célja, hogy csökkentse a hypoxia által okozott sugárrezisztenciát. A sugárérzékenyítő anyagok olyan kémiai vegyületek (vagy eljárások) amelyek a sugárzással együtt alkalmazva fokozzák annak sejtpusztító hatását. Valamennyi sugárérzékenyítési

módszernél kulcsfontosságú követelmény az eljárás specifikussága, vagyis, hogy úgy fokozza differenciáltan a daganatsejtek sugárérzékenységét, hogy a környező egészséges szövetek, sejtek sugárérzékenységét ezzel nem befolyásolja. Ezzel az a cél, hogy javuljon a tumorkontroll, de ne emelkedjen a sugárterápia miatt az egészséges szövetekben kialakuló mellékhatások gyakorisága.

Az alábbiakban röviden ismertetünk néhány fontosabb sugárérzékenyítő vegyületet, illetve eljárást.

Halogénezett pirimidin származékok

Ezek olyan vegyületek, ahol a pirimidin gyűrű egyik metil csoportját egy halogén atommal helyettesítjük. Két kategóriába lehet osztani ezeket a vegyületeket a halogénatom alapján: a jód és bróm vegyületek, illetve a fluorid származékok. A bróm és jódszármazékok az osztódó sejtekben a DNS replikáció során beépülnek a DNS láncba a timidin helyére (timidin = timin + dezoxiribó), aminek következtében a DNS lánc stabilitása gyengül, és sokkal érzékenyebbé válik az ionizáló és UV-sugárzás DNS lánctörő hatására. Vagyis a vegyületek egyformán hatnak a hypoxiás és normoxiás daganatsejtekre egyaránt, de azzal, hogy a DNS stabilitását gyengítik, ellensúlyozzák a hypoxia hatására kialakuló sugárrezisztenciát. Sugárérzékenyítő hatásuk annál jelentősebb, minél nagyobb mértékben épülnek be a DNS láncba. Az ionizáló sugárzással szembeni érzékenyítés egyformán jó hatékonyságú mind a bróm mind a jódszármazékok esetében, de az UV-sugárzással szembeni érzékenyítése a brómvegyületeknek sokkal kifejezettebb, mint a jódnak. Ezért a brómvegyületnek egy igen kellemetlen mellékhatása a fényérzékenyítés.

A halogénezett pirimidin származékok specificitása abban áll, hogy csak az aktívan osztódó sejtekre hatnak, amilyenek a daganatsejtek. Ha viszont a daganat olyan szöveti környezetben helyezkedik el, ahol az egészséges sejtek is fokozott osztódási rátával rendelkeznek, akkor nem csak a daganatban, hanem az egészséges sejtekben is érvényesül a halogénezett pirimidin származékok sugárérzékenyítő hatása. Ez elfogadhatatlan mértékűre emelheti az egészséges szövetekben kialakuló mellékhatásokat. Sajnos a halogénezett pirimidin származékok klinikai alkalmazásai kezdetben éppen fej-nyaki daganatok sugárérzékenyítése céljából történtek. Mivel a fej-nyaki daganatok igen gyakran aktívan osztódó szöveti régiókban helyezkednek el, a vegyületek differenciált sugárérzékenyítő hatásai nem érvényesülhettek, és a fellépő mellékhatások hosszú évekre visszavetették ezeknek a vegyületeknek az alkalmazását. Újabban nagy malignitású glioblasztómák, illetve sebészileg nem eltávolítható szarkómák sugárterápiájánál próbálják újraértékelni ezeknek a vegyületeknek a sugárérzékenyítő hatását.

A fluorszármazékok hatásmechanizmusa némiképp eltér az előbbiektől. Ebbe a csoportba széles körben alkalmazott kemoterápiás szerek tartoznak, amelyeknek önálló citotoxikus hatásuk van, de emellett sugárérzékenyítő hatással is rendelkeznek. Ilyen szerek az 5-fluorouracil (5-FU), illetve ennek egy származéka, a capecitabine, és a gemcitabin (2',2'-difluoro-2'-deoxicitidin). A mechanizmus, ahogyan ezek a szerek a sugárérzékenyítő

hatásukat kifejtik, nem teljesen tisztázott. A jód és brómszármazékokhoz hasonlóan képesek beépülni a DNS láncba és leállítani a DNS lánc szintézist, de nem ez tűnik a döntő hatásnak a sugárérzékenyítésben. A gemcitabin például felborítja a sejt nukleotid készletét, jelentősen lecsökkentve a dATP készletet és a sejteket a sejtosztódás során a korai S fázisban tartja. Azonkívül, a nukleotid készlet zavarai miatt a DNS károsodások javításának hatékonysága is romlik. A sugárérzékenyítő hatás kifejtésében az említett három mechanizmus sejttípustól függően eltérő mértékben vesz részt. Ez magyarázhatja azt, hogy a különböző sejttípusok esetében a gemcitabin sugárérzékenyítő hatásának mértéke nagyon széles skálán mozog. Megfigyelték, hogy a gemcitabin a sugárérzékenyítő hatását már a citosztatikus hatás eléréséhez szükséges dózisonál jóval kisebb adagban is kifejti. Több, II és III fázisú klinikai vizsgálatban tanulmányozták a gemcitabin sugárérzékenyítő hatását primér és metasztatikus agytumoroknál, de ezen kívül a sugárérzékenyítő hatás olyan tumor típusoknál is kiaknázható, ahol a sugárterápia mellett a kemoterápiás kezelésben a gemcitabin fontos szerepet játszik (pl. tüdőtumorfok, emlő és ovárium daganatok, stb.)

A sugárérzékenyítő eljárások egy másik nagy csoportja célzottan hat a hypoxiás sejtekre, míg a normoxiás sejtekre csak kevésbé vagy egyáltalán nincsen hatással. A specificitásuk abban áll, hogy elméletileg hypoxiás sejtek csak a daganatokban fordulnak elő, a környező egészséges szövetekben pedig nem.

Nagy LET értékű neutron és nehézionok alkalmazása sugárterápiás célokra

A módszer lényege abban áll, hogy a nagy LET értékű ionizáló sugárzás a DNS károsító hatását döntően közvetlenül fejt ki és nem a víz radiolízise során keletkező reaktív szabadgyökök révén. Így a sejtpusztító hatást az oxigén parciális nyomása nem, vagy alig befolyásolja.

A belélegzett gáz oxigénkoncentrációjának növelése

A módszer lényege, hogy ha az oxigén parciális nyomása nő, a vér oxigén telítettsége, és egyben az oxigén szöveti diffúziós képessége javul. Eleinte hyperbárikus oxigén belélegeztetésével próbálkoztak. A módszer jó sugárérzékenyítő hatással rendelkezett mind fej-nyaki, mind méhnyakrák karcinómás betegek esetében, amint az egy nagy, több központú brit tanulmányból kiderült. Viszont a hyperbárikus oxigén egyrészt tűzveszélyes, másrészt a terápia során a betegeknek úgynevezett hyperbárikus kamrákban kellett tartózkodniuk, ami kényelmetlen volt, illetve klausztrofóbiát okozott, tehát nehezen tolerálták. A tiszta oxigénnek érösszehúzó hatása is van, ami akut hypoxia kialakulásához vezethet a daganaton belül. Így a későbbi próbálkozások során a tiszta oxigén helyett karbogént (95 % oxigén és 5 % szén-dioxid) lélegeztettek be a betegekkel. Ezt atmoszférikus nyomáson is meg lehet valósítani, tehát a kényelmetlen bezártság érzése a betegeknek megszűnik, illetve a karbogénnek nincs érösszehúzó hatása.

A karbogén belélegeztetés elsősorban a krónikus hypoxia csökkentésére irányul, de nem befolyásolja a sugárterápia sikere szempontjából szintén nagyon jelentős akut hypoxiát. A nikotinamid egy B_3 vitamin analóg, amiről állatkísérletekben megfigyelték, hogy fokozza a sugárzás sejtpusztító hatását különböző tumor modellekben, mind egyszeri, mind frakcionált besugárzás után. Az egészséges szövetekre kifejtett hatásai elmaradnak a tumorsejtekre gyakoroltaktól. Úgy tűnik, hogy a sugárérzékenyítő hatását úgy fejt ki, hogy megakadályozza a fluktuáló véráramlást a tumoron belül, vagyis csökkenti az akut hypoxiát. Ha a karbogén belélegeztetést nikotinamid adásával kombináljuk, akkor mind a krónikus, mind az akut hypoxiát csökkenteni tudjuk. Az ARCON nevű, több európai centrumban végzett vizsgálatokban a karbogén és nikotinamid adását kombináltan végezték egy akcelerált és hyperfrakcionált sugárterápiás protokollal több tumor típus kezelésére, de leginkább gége és orr-garat daganatokra. Az akcelerált sugárterápia alkalmazásával a daganatsejtek osztódását akarták kivédeni. A hyperfrakcionálással a későn reagáló egészséges szövetek mellékhatásait igyekeztek csökkenteni. A karbogén adása a krónikus hypoxia, a nikotinamid adása pedig az akut hypoxia csökkentésére szolgált. A III fázisú vizsgálatok azt mutatták, hogy a 345 gége tumoros beteg lokális tumor kontrolljában nem volt különbség, de a regionális tumor kontroll szignifikánsan jobb volt a fenti kombinációban, mint a szokványos frakcionálási sémában alkalmazott, csak sugárterápiával kezelt betegek esetében. Az eredmények sokkal jobbak voltak azoknál a betegeknél, ahol a biopsziás mintán jelentős volt a hypoxiás frakció (100% vs. 55%). A kezelések toxicitása azonos volt. Egy brit III fázisú vizsgálat hólyagkarcinómás betegeket kezelt hasonló sémával. Ők is jelentősen jobb eredményeket értek el a kombinált kezelést kapott betegeknél mind a hosszú távú túlélésben, mind a lokális recidívában, mint a csak sugárterápiában részesült betegek.

A daganatok oxigén hozzáféréseinek a javítása

Megfigyelték, hogy az alacsony hemoglobin koncentráció negatívan befolyásolja a sugárterápia sikerét mind a lokális tumor kontroll tekintetében, mind a hosszú távú túlélésben különösen fej-nyaki daganatos betegeknél. A magyarázat, hogy az alacsony hemoglobin koncentráció fokozza a daganatokban a hypoxiát és így a vér hemoglobin koncentrációjának a növelése fokozza a tumor oxigenizációját. Ezt vagy vér transzfúzióval vagy szintetikus vérkészítményekkel, mint perfluorokarbon adásával lehet elérni. Több klinikai vizsgálat is indult annak eldöntésére, hogy az alacsony hemoglobin értékekkel rendelkező betegeknél a transzfúzió adása a sugárterápia során javítja-e annak hatékonyságát. Az egyik klinikai vizsgálat Kanadában zajlott méhnyakrák daganatos betegeken, a másik Dániában, fej-nyaki daganatokban. A vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a transzfúzió hatására megnőtt ugyan a hemoglobin koncentráció, de ez csak átmeneti jelenségnek bizonyult és nem tudta szignifikánsan befolyásolni a terápiás választ. Mindazonáltal, a dohányzás jelentősen csökkenti a vér oxigenizációt, ezért javasolt a dohányzás mellőzése a terápia alatt.

Hypoxiás sejteket specifikusan érzékenyítő szerek

Ezek olyan vegyületek, amelyek a sejtekben utánozzák az oxigén hatását a sugárterápia során ezáltal sugárérzékenyítve a hypoxiás sejteket. A normoxiás sejtekre, ahol fiziológiás koncentrációban van jelen az oxigén, nincsenek hatással. A molekulák gyűrűs szerkezettel rendelkező nitroimidazol származékok, amelyeknek a sugárérzékenyítő hatásuk arányos azok elektron affinitásával. A vérből az oxigénhez hasonlóan a sejtekbe diffundálnak, de mivel a metabolizmusuk a daganatsejtekben lassú, jóval nagyobb távolságokra képesek eldiffundálni, mint az oxigén. Így képesek eljutni még a kapillárisoktól akár 200 μm távolságban levő erősen hypoxiás sejtekhez is.

Az első „jelölt”, amelyiknek a sugárérzékenyítő hatását mind kísérleti rendszerekben, mind klinikai vizsgálatokban tesztelték, a misonidazol volt. A molekula kiváló sugárérzékenyítő hatással rendelkező állatkísérletes modelleken, akár 2-szeres érzékenyítést is el lehetett érni a misonidazol nélküli sugárterápiához képest. A sugárérzékenyítő hatás főleg nagy dózisú egyszeri besugárzás esetében volt ilyen jelentős, fracionált besugárzás után ez az érték gyengült, mivel a fracionálás közötti reoxigenizáció csökkentette a hypoxiás sejtek számát. A sugárérzékenyítő hatás akkor érvényesült, ha a kezelés a sugárterápia előtt történt. Sugárterápia után alkalmazva csak diszkrét hatása volt, ami nagy valószínűséggel a szer citotoxicitásának tulajdonítható és nem a sugárérzékenyítésnek. A reményt keltő preklinikai vizsgálatok eredményei ellenére a több mint 20 klinikai vizsgálat csalódáskeltő volt. Ennek minden valószínűség szerint az a magyarázata, hogy a szert neurotoxicitása miatt csak alacsony dózisokban lehetett alkalmazni, amikor a sugárérzékenyítő hatás nem vagy alig érvényesült. Az egyetlen olyan vizsgálat, amelyik pozitív eredményt hozott a DAHANCA2 (dán fej-nyaki daganatok) vizsgálat volt, ők szignifikánsan megnövekedett lokális és regionális tumor kontrollt tudtak kimutatni a misonidazzal is kezelt magas hemoglobinnal rendelkező garat tumoros betegekben. Érdekes módon a gége tumoros betegekben már nem tudtak hasonló pozitív hatást kimutatni.

A misonidazol toxicitása miatt más, alacsonyabb toxicitású, de hasonló sugárérzékenyítő hatással rendelkező rokon vegyületeket fejlesztettek ki. Az egyik ilyen anyag az etanidazol volt, amelyiknek szintén kiváló volt a sugárérzékenyítő hatása, de alacsonyabb a toxicitása, mint a misonidazolé. Ez feltehetően annak tulajdonítható, hogy rövidebb fél élettartammal rendelkezik, vagyis hamarabb elbomlik, azonkívül nem hatol át a vér-agy gáton, így neurotoxicitása is kisebb. A klinikai vizsgálatok nem igazoltak egyértelmű előnyt az etanidazol alkalmazása során, így alkalmazása nem terjedt el. Egy harmadik rokon vegyület a nimorazol, amelyiknek a sugárérzékenyítő hatása csak 1,3-szoros volt, viszont minimális toxicitással rendelkező, így nagy dózisokban lehetett alkalmazni. A DAHANCA5 vizsgálat kimutatta, hogy a nimorazzal is kezelt szupraglottikus és garat tumoros betegek lokális és regionális tumor kontrollja, valamint a betegség-mentes túlélése szignifikánsan jobb volt, mint a csak sugárterápiával kezelt betegeké. Így ez a terápiás séma Dániában a napi gyakorlat részévé vált fej-nyak tumoros betegeknél.

Két újabb nitroimidazol származékról igazolták, hogy alkalmasak sugárérzékenyítésre és mindkettővel jelenleg is folynak a klinikai vizsgálatok. Az egyik a doranidazol, amelyet hasnyálmirigy daganatos betegeken próbáltak ki. Egy japán vizsgálat szerint a 3 éves túlélés szignifikánsan megemelkedett (0 %-ról 23 %-ra) a doranidazollal kezelt betegek esetében, szemben azokkal akik doranidazol nélkül részesültek sugárterápiában. A másik vegyület a sanazol. Ennek sugárterápiával történt kombinált alkalmazása 462 méhnyakrákos betegen szignifikánsan javította a daganat lokális kontrollját és a betegségmentes túlélést, miközben a toxicitása minimális maradt.

Bioreduktív szerek, vagy hypoxiás citotoxinok

Ezek olyan vegyületek, amelyek közvetlenül toxikusak a hypoxiás sejtekre. A sejten belül, alacsony oxigén koncentrációban egy citotoxikus vegyületre redukálódnak, így specifikusan pusztítva a hypoxiás sejteket. Három fő csoportra oszthatók: kinonok, nitroimidazol származékok, szerves nitrogén oxidok (N-oxidok).

- 1 A kinonok közül a legismertebb és legtöbbet vizsgált molekula a mitomicin C, amelyik a DNS lánccal keresztkötetést képez és így fejt ki citotoxikus hatását. A normoxiás és hypoxiás körülmények között kifejtett citotoxikus hatása között jól mérhető, de kis különbség van. Ezért nem meglepő, hogy a mitomicin C-vel folytatott vizsgálatok nem igazolták a hozzá fűzött elvárásokat. A főleg laphámsejtes fejnyaki daganatos betegeknél a tumor kontroll mitomicin C adása mellett javult ugyan, de a sugárzás okozta mellékhatások az egészséges szövetekben jelentősen súlyosbodtak.
- 2 A nitroimidazol származékoknak a bioreduktív szerek közé sorolását az a korábban már említett megfigyelés is igazolja, hogy a misonidazol önálló citotoxikus hatással rendelkezik. Mivel ezek a molekulák a korábban elmondottak alapján a hypoxiás régiókban dúsulnak be, citotoxikus hatásukat is elsősorban a hypoxiás sejteken fejtik ki. Fokozott bioreduktív hatással rendelkező szer az RSU-1069, illetve az ebből tovább fejlesztett RB-6145. Ez utóbbi kiváló hypoxiás citotoxinnak bizonyult állatkísérletes rendszerekben, de ugyancsak itt derült fény arra, hogy vakságot okoz (valószínűleg mivel a retina eleve hypoxiás), ami miatt további vizsgálatát felfüggesztették.
- 3 Az N-oxidok legismertebb képviselője a Tirapazamin (TPZ), aminek a szelektív citotoxikus hatása a hypoxiás sejtekre már az első vizsgálatok során kiválóan bizonyult. A szer 100-szor hatásosabban öli a hypoxiás, mint a normoxiás sejteket. Ez egy prodrug, amit sejten belül több enzim, így pl. a citokróm P450 képes redukálni. Sugárzással kombinálva a kezelésnek szupraadditív hatása van a monoterápiákhoz (sugár vagy TPZ) képest. Bizonyos kísérleti megfigyelések arra utalnak, hogy a TPZ képes a hypoxiás sejteket sugárérzékenyíteni is egy későbbi

aerob besugárzással szemben. Ha ez a hatása beigazolódik, akkor ez azt jelenti, hogy a TPZ nem csak a krónikus, de az akut hypoxiával szemben is hatásos. Igen sikeresen lehet kombinálni kemoterápiás szerekekkel is, főleg ciszplatinnal. Az első I és II fázisú vizsgálatok biztató eredményei után viszont a még csak korlátozott számban rendelkezésünkre álló III fázisú vizsgálatok eredményei nem tudták igazolni a TPZ-hez fűzött reményeket. Egy ausztrál III fázisú vizsgálat nem tudta igazolni, hogy a TPZ hozzáadása a sugárterápia-ciszplatin kombinációhoz jelentősen javítja a terápia hatékonyságát fej-nyak tumoros betegeknél. Ha viszont a vizsgált betegcsoportot alcsoportokra osztották a hypoxiás frakció, illetve egyéb prognosztikai tényezők alapján, akkor a TPZ-vel kezelt, humán papillóma vírussal nem fertőzött, vagyis HPV-negatív szájgarat tumoros betegek prognózisa mérsékelten jobb volt, mint a csak sugárterápia-ciszplatin kombinációval kezelt hasonló betegeké. Egy kanadai III fázisú vizsgálat méhnyakrák daganatos betegek esetében sem tudta igazolni, hogy a TPZ javítja a terápiás hatékonyságot.

7.8. A sugárérzékenyítő terápiákat értékelő klinikai vizsgálatok összesítő meta-analízise

A fentiekből látható, hogy a daganatok sugárérzékenyítésére többfajta módszer lehetséges. Számos klinikai vizsgálatot végeztek a világ különböző centrumaiban, ahol a különböző vizsgálatok eredményességét tesztelték. Az eddig elmondottakból látható, hogy nincs egy olyan üdvözítő eljárás sem, amely drasztikus módon javítani képes a daganatok sugárérzékenységén valamennyi daganattípusban és minden betegcsoportban. De a rendelkezésre álló vizsgálatok nehezen összehasonlíthatóak, mert különböző sugárérzékenyítő módszereket és frakcionálási sémákat használtak, különböző daganat típusokra, eltérő kritériumok alapján válogatva össze a betegeket és eltérő végpontokat értékelve. Így nem igazán lehet pontos képet kapni arról, hogy a sugárérzékenyítő eljárásoknak mekkora az igazi haszna a sugárterápia hatékonyságának a növelésében. Ezért Overgaard és munkatársai egy meta-analízisben megpróbálták kiértékelni a klinikai vizsgálatok összesített eredményeit. Az analízisben több mint 11000 beteg 91 vizsgálatból származó adatait elemezték ki és hasonlították össze. A vizsgálatok között voltak hiperbárikus oxigént alkalmazó, hypoxiás sejteket sugárérzékenyítő vegyületeket tesztelő, az előbbi kettő kombinációja, karbogén belégzést, illetve transzfúziót alkalmazó vizsgálatok. Tumorok szerint csoportosítva voltak hólyagkarcinómák, cervix karcinómák, fej-nyak-, tüdő-, nyelőlőcső daganatok kezelésére vonatkozó vizsgálatok. A leggyakoribb végpontok az alábbiak voltak: lokális tumor kontroll, túlélés, távoli metasztázisok, sugárterápia által okozott szövődmények. A legfontosabb megállapításai a meta-analízisnek az alábbiakban foglalhatóak össze:

1. A legrelevánsabb végpontnak a lokális tumor kontroll nyomon követése bizonyult. A túlélés változás is jól értékelhető, de a távoli metasztázisok és a sugárterápia okozta szövődmények tekintetében a vizsgálatok nem mutattak szignifikáns különbségeket.
2. A sugárérzékenyítésre legjobban reagáló daganat típusok a méhnyakrák és különösen a fej-nyaki daganatok voltak.
3. A sugárérzékenyítő hatásra leginkább a laphámsejtes karcinómák reagáltak, szemben az adenokarcinómákkal, amelyek nem vagy alig voltak érzékenyek ezekre a módszerekre.

Vagyis Overgaard szerint a meta-analízis legfontosabb következtetése az, hogy a jövőben a sugárérzékenyítő eljárásokat tesztelő vizsgálatokat célzottan bizonyos tumor típusokra kell fókuszálni, elsősorban a laphámsejtes fej-nyaki daganatokra és lehetőség szerint ezen belül is a betegeket szelektálni kell aszerint, hogy milyen mértékű a daganatban a hypoxiás sejtek aránya. 2011-ben Overgaard egy második, hasonló módszer szerint összeállított meta-analízist közölt le, ahol viszont csak a fej-nyaki daganatokra koncentrált. A meta-analízisből kiderül, hogy függetlenül a sugárérzékenyítő eljárástól és az alkalmazott frakcionálási sémától, a daganat lokális kontrollja és a betegek túlélése jobb volt a sugárérzékenyítő eljárás alkalmazása után. A legnagyobb nyertesek a HPV-negatív laphámsejtes fej-nyaki daganatos betegek voltak. Amennyiben a sugárérzékenyítő terápiát nagyobb frakciónkénti dózisokat alkalmazó hypofrakcionálással kombinálták, az eredmények jobbák voltak a hagyományos frakcionálási sémáknál, de a kialakuló mellékhatások is fokozódtak.

7.9. A daganat vérellátására ható terápiák

A daganatban kialakuló hypoxiáért elsősorban a daganatok vérellátása a felelős. A daganatokban a daganat növekedésével párhuzamosan zajlik az új erek képződése, amit angiogenezisnek hívunk. A képződő új erek szerkezete általában abnormális, és kaotikus, ami elsődleges oka a daganatokban kialakuló akut hypoxiának és tovább fokozza a krónikus hypoxiát. Az angiogenezis gátlása közvetlenül járul hozzá a daganat pusztításához, de sugárterápiával kombinálva ez a két hatás szinergista módon adódik össze. A daganatok ereire kétféle módon lehet hatni:

1. Megakadályozni az új erek képződését (angiogenezist gátló szerek)
2. Elpusztítani a kialakult új ereket.

Az angiogenezist gátló szerekkel csökkenteni lehet a daganatokon belül az abnormálisan és kaotikusan szerveződő erek arányát, mérsékelve ezáltal az akut hypoxiát. Az eddig rendelkezésre álló preklinikai vizsgálatok némiképp ellentmondásosak a terápia hatékonyságát illetően és további kutatásokra, fejlesztésekre van szükség a módszer tökéletesítése érdekében.

A jelenleg legtöbbet vizsgált szer, amelyik pusztítja a daganatokon belül az ereket, a CA4DP. A biztató preklinikai vizsgálatok hatására jelenleg több klinikai vizsgálat is folyik a szerrel. Megállapítható, hogy önmagában nincs daganatpusztító hatása, de sugárzással kombinálva jelentős mértékben képes felerősíteni a sugárterápia hatását. A hatását úgy fejt ki, hogy károsítja a daganatokban levő ereket (főleg kapillárisokat), ezáltal rontja a daganatsejtek vérellátását. Az addig „csak” hypoxiás sejtek, amelyek a csökkent oxigén koncentráció miatt amúgy is csökkent metabolikus aktivitással rendelkeztek, a további oxigén ellátás romlásának a következtében nagy arányban pusztulnak el a sugárzás hatására nekrozissal. A vizsgálatok azt mutatják, hogy a vegyület tumor-specifikusan fejt ki a hatását.

7.10. Egyéb hatásmechanizmusú, sugárérzékenyítő vegyületek

Ebben a csoportban az eddigi kategóriákba be nem sorolható vegyületeket ismertetjük röviden. Ezeknek egy jelentős része kísérleti fázisban van még, mások pedig rutinszerűen használt kemoterápiás szerek, amelyeknél a sugárérzékenyítő hatás kiegészítésként jelenik meg.

A platinaszármazékok (ciszplatin, karboplatin) sugárérzékenyítő hatása abban rejlik, hogy gátolják a sugárzás okozta DNS károsodás javítását. Különösen a ciszplatin esetben mutattak ki egy jelentős sugárérzékenyítő hatást nem-kissejtes tüdő daganatokban, fejnyaki és nyelőcső daganatokban, javítva a túlélési rátát a csak sugárterápiával kezelt betegekhez képest.

A topoizomeráz gátlóknak szintén van sugárérzékenyítő hatásuk, amiket főleg kísérletes rendszerekben igazoltak. Több vegyületcsoportot is vizsgálnak, ezek a sugárérzékenyítő hatásukat vagy a sugárzás előtt, vagy az után adva fejtik ki, és a pontos hatásmechanizmusuk még kevésbé ismert.

A temozolomid egy alkiláló szer, ami a DNS-ben levő guanint metilálja. Elsődleges alkalmazási területe a malignus gliomák kezelése, ahol sugárterápiával kombinálva nagymértékben javította a betegek túlélési esélyeit.

Az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) gátlók, mint pl. a vandetanib (ZD6474) a sugárterápia után adva hosszabb ideig jelentősen lassítja a daganat növekedést. Az EGFR-ellenes antitest (cetuximab) sugárterápiával kombinálva mérsékelten javítja a fej-nyak tumoros betegek túlélési esélyeit.

A ciklooxygenáz-2 (COX-2) gátlók, mint pl. a celecoxib sugárérzékenyítő hatását tüdő tumorokban figyelték meg, hatását úgy fejtí ki, hogy gátolja a sugárzás indukálta DNS lánctörések javítását.

Irodalomjegyzék

- [1] Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D: Ionizing radiation induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Letters*. 327:p48-60. 2012.
- [2] Bache M, Kappler M, Said HM és mts.: Detection and specific targeting of hypoxic regions within solid tumors: current preclinical and clinical strategies. *CurrMed-Chem*. 15:p322. 2008.
- [3] Dobrowsky W, Huigol NG, Jayatilake RS és mts.: AK-2123 (Sanazol) as a radiation sensitizer in the treatment of stage III cervical cancer: results of an IAEA multicentre randomised trial. *RadiotherOncol*. 82:p29. 2007.
- [4] Ghatage P, Sabagh H: Is there a role for tirapazamine in the treatment of cervical cancer? *ExpertOpinDrugMetabToxicol*. 8:p1589. 2012.
- [5] Hall EJ, Giaccia AJ (editors): *Radiobiology for the Radiobiologist*. Sixth Edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006.
- [6] Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM és mts.: Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J. ClinOncol*. 28:p4912. 2010.
- [7] Janssens GO, Rademakers SE, Terhaard CH és mts.: Accelerated radiotherapy with carbogen and nicotinamide for laryngeal cancer: results of a phase III randomized-trial. *J. ClinOncol*. 30:p1777. 2012.
- [8] Joiner M, van der Kogel A (editors): *Basic Clinical Radiobiology*. Fourth Edition. Hodder Arnold, London, UK, 2009.
- [9] Karasawa K, Sunamura M, Okamoto A és mts.: Efficacy of novel hypoxic cell sensitizer doranidazole in the treatment of locally advanced pancreatic cancer: long-term results of a placebo-controlled randomised study. *RadiotherOncol*. 87:p326. 2008.
- [10] Le QT, Moon J, Redman W és mts.: Phase II study of tirapazamine, cisplatin and etoposide and concurrent thoracic radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: SWOG 0222. *J. ClinOncol*. 27:p3014. 2009.

- [11] Morgan, MA, Parsels LA, Maybaum J és mts.: Improving Gemcitabine-Mediated Radiosensitization Using Molecularly Targeted Therapy: A Review. *ClinCancerRes.* 14:p6744. 2008.
- [12] Overgaard J: Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck – a systematic review and meta-analysis. *RadiotherOncol.* 100:p22. 2011.
- [13] Overgaard J: Sensitization of hypoxic tumor cells – clinical experience. *Int J Radiat Biol.* 56:p801. 1989. Rischin D, Peters LJ, O’Sullivan B és mts.: Tirapazamine, cisplatin, and radiation versus cisplatin and radiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (TROG 02.02. HeadSTART): a phase III trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *J. ClinOncol.* 28:p2989. 2010.
- [14] Rischin D, Young RJ, Fisher R és mts.: Prognostic significance of p16INK4A and human papilloma virus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J. ClinOncol.* 28:p4142. 2010.
- [15] Szatmári T, Huszty G, Désaknai Sz és mts.: Adenoviral vector transduction of the human deoxycytidine kinase gene enhances the cytotoxic and radiosensitizing effect of gemcitabine on experimental gliomas. *CancerGeneTher.* 15:p154. 2008.
- [16] Wardman P: Chemical Radiosensitizers for Use in Radiotherapy. *Clinical Oncology.* 19:p397. 2007.

8. fejezet

Az ionizáló sugárzás genetikai és magzati hatásai

Sáfrány Géza és Lumniczky Katalin

Jelen fejezetben azt tekintjük át, hogy milyen következményei lehetnek az ivarsejtek, illetve a magzatot az intrauterin élet során ért sugárexpozíciónak. Az ivarsejteket ért sugárexpozíció generációkon átívelő genetikai károsodásokat okozhat, míg a magzat sugárexpozíciójának különös jelentőségét az adja, hogy a gyorsan osztódó sejtek, a fejlődő szövetek, szervek fokozottan sugárérzékenyek. A sugárterápiában genetikai hatással akkor kell számolnunk, ha az ivarszervek is bekerülnek a sugármezőbe. Magzati károsodás terhes nők sugárexpozíciójának következtében alakulhat ki.

8.1. Az ivarsejteket ért sugárexpozíció következményei

Az 1. fejezetben már említettük, hogy szervezeti szinten az ionizáló sugárzásnak két biológiai, egészségügyi hatását különböztetjük meg. Ezek az eleve elrendelt *determinisztikus*, illetve a véletlenszerű *sztochasztikus* hatások. A sztochasztikus hatások az ionizáló sugárzás mutagén hatása miatt alakulnak ki. Amennyiben az ionizáló sugárzás testi sejteket ér, akkor a sugársérülést közvetlenül elszenvedett egyénnél kell azzal számolnunk, hogy megnő a daganat kialakulás kockázata. Az ivarsejtekben kialakuló mutációk hatására a következmények nem az exponált személyben, hanem utódaiban, adott esetben csak generációkkal később nyilvánulnak meg. Attól függően, hogy az ivarsejteket ért sugárzás hatására milyen génekben jönnek létre a mutációk, kétféle hosszú távú következménnyel kell számolnunk. Az egyik az öröklődő, genetikai megbetegedések kialakulása, a másik pedig a megnőtt daganat gyakoriság az utódokban. A sugárzás okozta öröklődő mutációk hosszú távon is befolyásolhatják egy adott populáció genetikai összetételét.

8.1.1. Az ivarszervek, ivarsejtek sugárérzékenysége

Az ivarsejteket ért sugárexpozíció hosszú távú hatásait jelentősen befolyásolja az, hogy a női, vagy a hím ivarsejtek szenvedték-e el a sugárexpozíciót. A női ivarsejtek esetében az érési folyamat a magzati élet során megy végbe. Születéskor a petesejtek nyugalmi fázisban levő oocyta stádiumban vannak, osztódó képességüket lényegében elvesztették, számuk nagyjából 400000-re tehető. A petefészekben az éretlen petesejtek ún. tüszőkben helyezkednek el. A nemi érettség elérésekor, hormonális hatásokra a petesejtek, illetve a tüszők érési folyamaton mennek át. Az érés során a tüszők falát alkotó hámréteg megvastagodik, a petesejtek megnagyobbodnak. Az ovulációs ciklus közepére általában egy tüsző éri el a teljes érettség állapotát, ez megreped, és a petesejt kiszabadul. Amennyiben a kiszabadult petesejt megtermékenyül, akkor a méhbe való beágyazódás után a zigóta (megtermékenyített petesejt) osztódásnak indul és kialakul az embrió. A zigótát érő sugársérülés esetén már magzati, embrionális hatásról beszélünk.

A különböző érési stádiumban lévő tüszők különböző mértékben sugárérzékenyek, a legsugárérzékenyebbek az intermedier tüszők (D_0 érték $\sim 0,9$ Gy). Ezek sugárkárosodása elvezethet mind átmeneti, mind pedig permanens sterilitáshoz. Az éretlen és az érett, ovuláció előtti állapotban lévő tüszők lényegesen sugárrezisztensebbek. Fontos, hogy a petefészek, és ezen belül nyilvánvalóan a tüszők sugárérzékenysége, nagyon nagyfokú egyedi variációt mutat. Az összes emberi szerv közül talán legnagyobb sugárérzékenységbeli egyéni variációt a petefészeknél lehet megfigyelni. A petefészek sugárérzékenysége a kor előrehaladtával fokozódik. A petefészeket ért akut, egyszeri sugársérülés esetén permanens sterilitást az egyéni érzékenységtől függően valahol 2,5-6 Gy között lehet megfigyelni. Frakcionált besugárzás során fiatal korban 12-15 Gy, idős korban 4-7 Gy vezethet permanens sterilitáshoz. Nőknél a sugárzás indukálta sterilitás jelentős hormonális változásokkal is jár, többek között sugárzás indukálta mesterséges menopauza is kialakulhat.

Férfiakban, a nőktől eltérően az ivarsejtek őssejtjei a nemi érést követően a hím ivarszervben, a herében folyamatosan osztódnak és érési folyamaton (spermatogenezis) mennek át. A hímvarsejtek (spermium) érési folyamata emberben közel 10 hetet vesz igénybe, egérben ez az időszak rövidebb, nagyjából 5-6 hét. Az érési folyamat során az őssejtekből (spermatogonium) először érésben lévő hím ivarsejtek (spermatid), majd érett hím ivarsejtek (spermatozoa, spermaticita) keletkeznek. A különböző érési állapotban lévő hím ivarsejtek sugárérzékenységét úgy tudjuk tanulmányozni, ha pl. kísérleti, hím egereket a besugárzást követően különböző időpontokban, nem besugárzott egerekkel pároztatunk. Egerek esetében a közvetlenül a besugárzás után való pároztatás az érett spermatozoák, a 15-21. napon végzett pároztatás pedig a spermatidok sugárkárosodásait mutatja. A besugárzás után 11 héttel (70-77. nap) végzett pároztatás esetén az őssejtek (spermatogonium) sugársérülését követhetjük nyomon. E fejezet szerzői is vizsgálták egerekben a különböző érési állapotban lévő spermiumok sugárérzékenységét, valamint a különböző LET értékű sugárzások ez irányú hatását. Vizsgálataik során hím

egereket először 3 Gy dózisu γ -sugárzással sugaraztak be, majd az összes hím egeret mindhárom fent említett időtartamban pároztatták nem besugarazott nőstény egerekkel. Amennyiben a pároztatás a sugárkezelés utáni első, vagy harmadik héten történt, a 3 Gy dózissal végzett besugárzás nem befolyásolta a megtermékenyítési hatékonyságot. A besugárzás után a 11. héten végrehajtott pároztatás esetén a megtermékenyítés hatékonysága mérsékelten csökkent.

A nagy LET értékű hasadási neutronsugárzás dóziszfüggően befolyásolta a megtermékenyítési képességet minden pároztatási periódus esetén. A legsúlyosabb károsodást akkor tapasztalták, ha 2 Gy neutronnal besugarazott állatokat a besugárzás utáni 3. héten pároztatták. Ekkor csak a pároztatások 14 % volt eredményes. Amennyiben ugyanezen állatokkal a besugárzás utáni 11. héten végezték el a pároztatást, a megtermékenyítési hatásfok 39 %-ra nőtt. Ez azt mutatja, hogy a sugárkezelt állatok egy részében az őssejtek kiheverték a besugárzás sejtpusztító hatását. Mindazonáltal a 2 Gy neutronsugárzás az állatok mintegy 60 %-át véglegesen sterilizálta. A vizsgálat egyértelműen bizonyítja a nagy LET értékű sugárzások jelentősebb biológiai károsító hatását.

Általánosságban emberek esetében elmondható, hogy az őssejtek, a spermatogóniumok a legerősebben sugárérzékenyek, az érett spermaticiták pedig a legsugárrezisztensebbek. Emberben az érési folyamat kb. 10 hetet vesz igénybe, ezért kisebb dózisok esetén a fertilitás, a termékenység szempontjából a sugárhatás nem érvényesül azonnal, hanem csak akkor, amikor az érett spermaticiták elfogynak és az utánpótlás az őssejtek sugárkárosodása miatt még nincs jelen. Emberben átmeneti sterilitást 0,15 Gy akut, ill. 0,4 Gy/év krónikus besugárzás okozhat. Permanens sterilizálást 3,5-6 Gy akut, ill. 2 Gy/év krónikus γ -, vagy röntgensugárzás okoz. A herét, pl. sugárterápia következtében ért besugárzás esetén a spermaticita szám csökkenése az első 6 hónapban folyamatos és kb. 6 hónap után éri el a minimum szintet. Részleges, ideiglenes sterilitás esetén nagyjából 2 év után várható a teljes regeneráció.

A férfi nemi hormon, a tesztoszteron termelődése a here ún. Leydig-féle intersticiális sejteiben történik. Az intersticiális sejtek lényegesen sugárrezisztensebbek, mint az ivarsejtek, ezért a fenti dózisok nem, vagy csak kevésbé befolyásolják a hormontermelődést és így még a permanens sterilitás sem befolyásolja jelentősen a potenciát vagy a libidót.

8.1.2. Sugárzás indukálta genetikai károsodások gyakorisága

Emberi testi (szomatikus) sejtek diploid genommal rendelkeznek, 46 DNS molekulát, 46 kromoszómát tartalmaznak. A kromoszómák közül 22 két példányban található (autoszomális kromoszóma), a rajtuk elhelyezkedő génekből is így két kópiával rendelkezünk. A homológ autoszomális kromoszómákból a gyermekek egyet anyjuktól, egyet pedig apjuktól örökölnék. Emellett minden testi sejt két nemi kromoszómát is hordoz. Ez a lányok esetében két egymással azonos, női nemi jelleget hordozó X-kromoszóma, a fiúknál pedig egy X-kromoszóma és egy, a férfi nemi jelleget hordozó Y-kromoszóma található. Az ivarsejtek haploid genommal rendelkeznek, vagyis 22 testi és 1 ivari kromoszómát

tartalmazzák. Az ivari kromoszóma a petesejtek esetében mindig X-kromoszóma. Hím ivarsejtekben vagy X-, vagy pedig Y-kromoszómát találunk.

Az öröklődő, genetikai károsodások az ivarsejtek genetikai állományában bekövetkező mutációk következményei. A genetikai betegségek lehetnek domináns, autoszomális domináns módon öröklődő betegségek, amikor egy heterozigóta állapotban levő hibás gén is a betegség kifejeződéséhez vezet. Lehetnek autoszomális recesszív módon öröklődő betegségek, amikor a betegség tünetcsoportja csak akkor nyilvánul meg, ha mind a két homológ kromoszómán károsodott az adott gén. Az autoszomális recesszív megbetegedéseknél fontos tudni, hogy a tünetmentes egyének hordozók lesznek. Emellett az öröklött megbetegedések ivari kromoszómához kötöttek is lehetnek. Az Y-kromoszómához kötött megbetegedések lényegében dominánsak. Az X-kromoszómához kötött megbetegedések férfiakban dominánsak, nőkben lehetnek mind dominánsak, mind pedig recesszívek.

Az ionizáló sugárzás genetikai hatása elsősorban a DNS károsító hatásból ered. A rosszul, vagy nem jól kijavított sugárzás indukálta DNS károsodások következtében kialakulhatnak pont-mutációk, kisebb, vagy nagyobb deléciók, gén-átrendeződések, gén-amplifikációk, vagy akár kromoszóma aberrációk. Mindegyik sérülés megnyilvánulhat akár domináns, akár pedig recesszív megbetegedések kialakításában. Fontos tudni, hogy a sugárzás nem okoz új, bizarr genetikai megbetegedéseket, lényegében csak megnöveli a spontán módon is kialakuló károsodások gyakoriságát.

Sajnos hagyományos epidemiológiai vizsgálatokkal igen nehéz, vagy szinte lehetetlen az ionizáló sugárzás genetikai hatásait felmérni. A gének többségében a spontán mutációk gyakorisága igen alacsony (10^{-4} - 10^{-6} mutáció generációnként), így még ha az ionizáló sugárzás kétszeresére, vagy akár háromszorosára növeli is a spontán mutációk gyakoriságát, ezt szinte lehetetlen lesz kimutatni az exponált személyek és utódaik viszonylag alacsony száma miatt. Az ionizáló sugárzás okozta genetikai megbetegedések kockázatát ezért leggyakrabban csak állatkísérletes rendszerben tudjuk követni, de itt is igen jelentős esetszám szükséges (ld. később) a statisztikailag is szignifikáns különbségek kimutatásához. Fentiek miatt több sugárhatással foglalkozó szakember szereti hangsúlyozni, hogy sugárzás indukálta genetikai károsodást emberben még nem mutattak ki. Ez részben igaz (ld. később), de ennek nyilvánvaló oka az alacsony spontán mutációs gyakoriságban, illetve a nagy dózissal sugárexponáltak szerencsére viszonylag alacsony számában keresendő. Semmi okunk nincs azt feltételezni, hogy az ionizáló sugárzás csak testi sejtekben hoz létre mutációkat, mutációk nem alakulnak ki ivarsejtekben.

Sugárzás indukálta mutációk állatkísérletes rendszerben

Az ionizáló sugárzás genetikai hatására már 1927-ben felfigyeltek, amikor Herman Müller kimutatta, hogy a sugárzás küszöbdózis nélkül, dózis-függően mutációkat okoz drosophilákban. Müller, részben a sugárhatás mutagén hatásának felismeréséért, 1946-ban Nobel díjat kapott. Az ionizáló sugárzás ivarsejti mutagén hatására vonatkozó legfontosabb információk az amerikai Russel házaspár ún. Megamouse projektjéből származnak. A Rus-

sel házaspár vizsgálatai során több mint 7 millió egeret használt fel az 1950-es években. Tanulmányaikhoz egy olyan egértörzset választottak, amelyiken 7 gén esetében egy-egy pont-mutáció jól látható, könnyen megfigyelhető fenotípusbeli elváltozásokat okoz. Hat gén esetében a pont-mutáció megváltoztatta az egér szőrzetének a színét, a hetediknél pedig a fül formája változott meg. A fenotípusbeli változások azért fontosak, mert nagyon könnyen beazonosíthatóak, nem kellett speciális módszerekkel kimutatni a mutáció megjelenését, azt rögtön látni lehetett az egéren. Az egyes génekben az átlagos sugárzás indukálta mutációs gyakoriságok szórása igen jelentős volt. A megfigyelések szerint a fracionált besugárzás jelentősen csökkentette a mutációk gyakoriságát az akut, egy dózisú besugárzáshoz viszonyítva. Megfigyelték, hogy a hím egerek sokkal sugárérzékenyebbek, mint a nőstények. A genetikai károsodások kockázata csökkent, ha a besugárzás és a fogamzás között megfelelő idő telt el. Az állatkísérletes adatokból becsülhető volt az ún. mutációs gyakoriságot megkettőző dózis (doubling dose), ami kis dózisteljesítmény esetében 1 Gy-nek, akut nagy dózisteljesítményű sugárexpozíció esetében pedig lényegesen kisebbnek, 0,39 Gy-nek bizonyult. Az állatkísérletek azt is bizonyították, hogy minél hosszabb idő telik el a sugárexpozíció, illetve a fogamzás között, annál kisebb lesz a mutációk kialakulásának a valószínűsége az utódokban. Egerekben két hónap időkülönbség elegendőnek bizonyult a mutációs kockázat jelentős csökkenéséhez. Hasonló emberi vizsgálati eredmények hiányában, emberben az ivarszerveket ért sugárexpozíció esetén hat hónap szünetet javasolnak a fogamzás bekövetkeztéig.

Sugárzás indukálta mutációk gyakorisága emberben

Az állatkísérletes adatokat nyilvánvalóan nem lehet egy az egyben emberre vonatkoztatni. Részben, mivel a vizsgálatok során nagyobb mutációs érzékenységük miatt főleg hím egereket sugaroztak be, részben pedig olyan géneket vizsgáltak, amelyek az egér életképessége szempontjából nem voltak lényegesek. Ezáltal valószínűleg túlbecsülték a sugárzás okozta mutációk kockázatát. Nyilvánvaló, hogy ha a mutációk egy létfontosságú génben jönnek létre, akkor a károsodások nem jelennek meg az utódok szintjén, mivel a magzat már a méhen belüli élet során elhal, így hosszú távú genetikai kockázatot nem jelent.

Milyen adatok állnak rendelkezésünkre emberben? Az ionizáló sugárzás károsító hatásainak vonatkozásában a legrégebb óta, igen nagy alapossággal követett populáció a hirosimai, nagaszaki atomtámadás túlélőinek a nagyjából 86000 fős csoportja. A hirosimai, nagaszaki túlélőknek az évek során több mint 30000 gyermeke született. Az epidemiológiai adatok arra utalnak, hogy a túlélők gyermekeiben, ha minimálisan is, de megnőtt az öröklött genetikai megbetegedések gyakorisága, mindazonáltal a változások statisztikailag nem szignifikánsak. A hirosimai, nagaszaki túlélők statisztikailag nem szignifikáns adatait számszerűsítve azt mondhatjuk, hogy a rendellenes terhesség vonatkozásában 0,69 Sv, gyerekkori elhalálozás esetén 1,47 Sv és szex-kromoszóma rendellenességek viszonylatában pedig 2,52 Sv a megkettőző dózis. Az előbbi három adat

átlag alapján számolt, a mutációk számát megkettőző sugárdózis emberben 1,56 Sv. Ez valamivel magasabb, mint a korábban említett egér adatok.

Sugárhatásra kialakuló ivarsejti mutációk kialakulásának kockázata a genomban jelenlévő ismétlődő DNS szakaszok mutációs gyakoriságának vizsgálata alapján emberben

Korábban már említettük, hogy az ivarsejtek fehérjét kódoló génjeiben a spontán mutációk gyakorisága igen alacsony, ezért nagyon nehéz a sugárhatásra bekövetkező fokozott mutációs gyakoriságot kimutatni. Az emberi genom jelentős része ismétlődő DNS szekvenciákból áll, a fehérjét kódoló gének nagyjából csak 1-2 %-át teszik ki a genomnak. Az ismétlődő szekvenciák egy részénél a mutációk gyakorisága akár a generációnkénti néhány százalékos frekvenciát is elérheti. Dubrova és munkatársai vetették fel, hogy ha ezen ismétlődő DNS szekvenciáknál vizsgáljuk a sugárzás indukálta mutációk gyakoriságát, akkor az lényegében leképezi, modellezi a fehérjét kódoló génekben bekövetkezett mutációs gyakoriság növekedést. Milyen típusú ismétlődő DNS szekvenciákat érdemes, lehet vizsgálni?

Az ismétlődő DNS szekvenciák között jelentős mennyiségben található az ún. változó számú tandemismétlődések (variable number tandem repeats, VNTR). A VNTR ismétlődésekben 10-100 nukleotidból álló szekvenciák ismétlődnek egymás után, különböző számban. A VNTR ismétlődés hossza általában néhány ezer bázispár és a hossz lényegében csak az ismétlődő egységek számától függ. A VNTR ismétlődéseket szokás miniszatellit DNS régióknak is nevezni, mivel az ismétlődő szekvenciák gyakran a kromoszómák végének (szatellit régió) közelében helyezkednek el. A VNTR ismétlődés hosszát az ún. Southern blot technikával, a restriktions fragmentum hossz polimorfizmus (RFLP) analízisével lehet meghatározni (a módszer leírását ld. a 19. fejezetben). Alec Jeffreys fedezte fel 1984-ben, hogy az ismétlődő egységek száma, így a VNTR ismétlődés hossza különböző az egyes egyéneknél és hogy a gyermekek a diploid genom egyik ismétlődő DNS szakasz kópiáját anyjuktól, a másikat apjuktól öröklik. A különböző VNTR régiók hosszának a meghatározásával az egyes egyének gyakorlatilag 100 % pontossággal beazonosíthatók (genetikai ujjlenyomat készítés, genetic fingerprinting) és a rokoni kapcsolatok is generációkra visszamenőleg analizálhatók.

A VNTR ismétlődések mellett a genomban még gyakran található az ún. rövid, tandem ismétlődések (mikroszatellit DNS) is. A mikroszatellit régiókban egy 2-9 nukleotidból álló szekvencia ismétlődik különböző kópia számban. A rövid tandem ismétlődések hossza néhány száz bázisbár, így jól vizsgálhatók a Kary Mullis által 1983-ban felfedezett polimeráz láncreakcióval (PCR) (ld. 19. fejezet). A polimeráz láncreakció felfedezéséért, amely lehetővé teszi igen kis mennyiségű DNS gyors analízisét is, Mullis 1993-ban Nobel díjat kapott. A polimeráz láncreakcióval végzett mikroszatellit DNS analízis egyszerűségénél fogva ma már kiváltotta a VNTR analízist a genetikai ujjlenyomat készítés során.

Mint már említettük, a mutációk gyakorisága nagyságrendekkel magasabb lehet egyes ismétlődő, mini-, vagy mikroszatellit DNS régiókban. Ez molekuláris biológiai módszerekkel jól mérhető. Dubrova és munkatársai feltételezése szerint, ha meghatározzuk, hogy az ionizáló sugárzás hatására mennyivel növekszik a mutációk gyakorisága a miniszatellit régiókban, akkor ezáltal becsülhetjük azt is, hogy mennyivel növekszik meg a mutációk gyakorisága az egyéb, a daganatok, ill. öröklődő genetikai megbetegedések kialakulásában szerepet játszó génekben. Az ivarsejtekben bekövetkező mutációk gyakoriságát úgy mérhetjük a legkönnyebben, ha az utódok miniszatellit DNS régióinak a szerkezetét, az abban bekövetkező változásokat hasonlítjuk össze a szülők megfelelő paramétereivel.

A csernobili baleset következményeit a már említett Alec Jeffreys laboratóriumában vizsgálva Dubrova és munkatársai 1996-ban megállapították, hogy a mutációs ráta megkétszereződött azon fehérorosz (mogiljevi régió, Fehéroroszország) újszülöttek között, akiknek a szülei a sugárszennyezett területeken éltek és a környezeti szennyeződés következtében a természetes radioaktív háttérsugárzásnak mintegy háromszorosát kapták a fogamzás előtt. A Nature-ben 1996-ban közölt eredményeket rögtön számos kritika érte. Jelentős kritikát vetett fel a megfelelő kontrollcsoport hiánya, ugyanis nem Belorussziában élő egyéneket használtak kontrollként, hanem úgynevezett történelmi kontrollcsoportként az Egyesült Királyságból származó adatokat vettek. Emellett bírálat érte a szülők által kapott sugárdózis becslését is. Ezen kívül Dubrova adatai ellentmondani látszanak Japán vizsgálatoknak, amelyek során nem találtak szignifikáns különbséget a kontrollcsoport és azon gyermekek mutációs értékei között, akik szüleit a hirosimai és nagaszaki atomtámadás következményeként érte sugárexpozíció. Az adatok értékelését utóbbi esetben is megnehezíti azonban a megfelelő kontrollcsoport és a pontos dózis ismeretének a hiánya. Azt is meg kell említeni, hogy az expozíciós tényezők teljesen mások voltak Hirosimában, mint Csernobilban. Az előbbi esetben egy viszonylag nagy dózisu, akut expozícióval kell számolnunk, utóbbi esetben pedig egy kis dózisu, kis dózisteljesítményű krónikus expozícióval.

Korábbi eredményeik alátámasztására Dubrova és munkatársai 2002-ben publikálták az ukrainai Kijev-Zsitomir régióban folytatott vizsgálataik eredményeit. Ez a régió szintén kontaminálódott a csernobili baleset következtében. Közvetlenül a baleset után a talajfelület cézium-137 kontaminációja meghaladta a 2 Ci/km^2 szintet, de 2000-ig bezárólag az ott élő lakosság átlagosan kisebb, mint 50 mSv expozíciót szenvedett el. Ebben a vizsgálatban a kontrollcsoport 98 olyan gyermeket tartalmazott, akik a nevezett régióban éltek, de 1976 és 1986 között, a csernobili baleset előtt születtek. Az ún. sugárexponált csoportba 240 gyermek tartozott, ők a balesetet követően 1987-1996 között születtek. A vizsgálat eredményei szerint statisztikailag szignifikánsan, 1,6-szorosára nőtt az apai miniszatellit mutációk gyakorisága a baleset után születettek között. Az anyai miniszatellit régiók mutációs gyakorisága nem változott. Dubrova és munkatársai újraértékelték korábbi, a fehérorosz Mogiljev régióban végzett vizsgálataik eredményeit is. Ezúttal nem a korábban kontrollcsoportként használt angliai miniszatellit mutációs gyakorisághoz, hanem az ukrán kontrollcsoportéhoz hasonlították az apán keresztül exponált fehérorosz

gyermek miniszatellit mutációinak gyakoriságát. Az újra értékelés szerint az exponált területen fogamzott gyermekekben 1,7-szeresére nőtt a miniszatellit mutációk gyakorisága.

Ismétlődő DNS régiók mutációs gyakorisága a szülőt ért besugárzást követően állatkísérletes rendszerekben

Szerencsére a radioaktív anyagokkal kontaminált területen élő populációk száma korlátozott. Ezért az ismétlődő DNS régiókban a szülőt ért besugárzás miatt kialakuló mutációs gyakoriság pontosítása érdekében nélkülözhetetlen az állatkísérletes rendszerek használata az ionizáló sugárzás késői genetikai hatásainak a felmérésére. Halakban, ill. laboratóriumi egerekben több vizsgálat alapján is jelentősen megnőtt az utódokban a mutációk száma amennyiben szüleiket korábban sugárhatás érte. Ugyancsak megnőtt a mutációk gyakorisága a csernobili atomerőmű 10 km-es zónáján belül gyűjtött házi egerekben a reaktorbalesetét követően. E fejezet szerzői is tanulmányozták az apát ért γ - és neutronsugárzás hatását az utódokban megjelenő miniszatellit mutációk gyakoriságára. Vizsgálataink egyértelműen alátámasztják azt, hogy az apát ért sugárzás növeli a mutációk gyakoriságát az utódokban. A legtöbb mutáció akkor alakult ki, ha a besugárzás a spermátid állapotban történt, mind γ -, mind pedig neutronsugárzás hatására, dóziszfüggően nőtt a mutációk gyakorisága. Az érett spermatozoák sugárérzékenysége kisebb volt, de a nagy neutron dózisos (1,5-2 Gy) növelték az utódokban kialakuló mutációk számát. Vizsgálataink szerint az apát ért besugárzás hatására a mutációk gyakorisága csak az utódok apai alléljaiban nőtt meg, az anyától származó allélokban nem tudunk kimutatni gyakoribb mutációkat. Ez ellentmond a Niwa és munkatársai által korábban publikált eredményeknek, miszerint az apát ért besugárzás hatására az F1 generáció anyai alléljainál is nő a mutációk gyakorisága. Sajnos, kísérleteink azt is mutatják, hogy a mutációk egy része fennmarad a spermatogoniumokban is (ivari összejtek). Ez azt jelenti, hogy mutációk még azokban az utódokban is kialakulhatnak, akik évekkkel, évtizedekkel a sugársérülés után fogannak.

Barber és Dubrova állatkísérletes vizsgálataira utalnak, hogy az ivarsejteket ért ionizáló sugárzás mutagén hatásával akár generációkon keresztül is számolnunk kell. Egy 2002-ben publikált tanulmányuk szerint hím egereket sugaraztak be különböző dózisu röntgen- és neutronsugárzással, majd a besugarazott hím állatokat nem besugarazott nőstény egerekkel pároztatták. A besugarazott apától származó F0 generációjú egereket ezt követően nem besugarazott egerekkel pároztatták. A megszületett F1 generációs egereket ezután ismételten pároztatták nem besugarazott ősöktől származó egerekkel. Így nyerték az F2 generációs utódokat. Eredményeik alapján az apát (nagyapát, dédapát) ért besugárzás nem csak az F0 nemzedékben, hanem az F1 és F2 nemzedékben is növelte a miniszatellit mutációk gyakoriságát. Hipotézisük alapján az apát ért besugárzás genom instabilitást okozhat, amely generációkon át is kifejtheti a sugárzás mutációk számát fokozó hatását.

Természetesen az e fejezetben ismertetett miniszatellit mutációkra vonatkozó adatokat igen óvatosan, mértéktartóan kell értékelnünk. Jelenleg nincs arra bizonyíték, hogy az ismétlődő DNS régiókban megnőtt mutációs gyakoriság együtt jár a fehérjét kódoló DNS szakaszok fokozott mutációs gyakoriságával. Mindazonáltal ezek az adatok arra intenek, hogy a felesleges sugárexpozíciókat kerüljük el.

Nemzetközi sugárvédelmi szervezetek állásfoglalása az embert ért ionizáló sugárzás genetikai hatásaira vonatkozóan

A különböző sugárvédelemben érintett nemzetközi szervezetek közül az UNSCEAR 2001-es jelentése, illetve részben az ICRP 2007-ban publikált 103-as számú kiadványa foglalkozik az ionizáló sugárzás genetikai hatásaival.

Az állatkísérletes és emberi adatok figyelembe vételével az UNSCEAR 2001-es jelentése a kis dózisteljesítményű, kis lineáris energia transzfer értékű krónikus sugárexpozíció esetén 1 Gy-nek becsüli az emberi mutációk számát megkettőző sugárdózist. Ugyanezen kiadvány szerint az egy generációt érő sugárexpozíció esetén az autoszomális domináns és az X-kromoszómához kötött megbetegedések kockázata az első generációban 750-1500 per 1 millió élve születés per Gy. A kockázat a második generációban 500-1000 per 1 millió élve születés per Gy.

Az ICRP 2007-es javaslata alapján a kis dózisteljesítményű krónikus sugárhatásra kialakuló genetikai megbetegedések kockázata $2 \cdot 10^{-3}$ per Sv.

8.2. Az ionizáló sugárzás magzati hatásai

Az ionizáló sugárzás magzati hatásairól akkor beszélünk, ha a magzatot az embrionális fejlődés, a méhen belüli élet során éri ionizáló sugárzás. Ekkor mind sztochasztikus, mind pedig determinisztikus hatásokkal számolnunk kell. Sztochasztikus, véletlenszerű hatásként a születés után évekkel, vagy akár évtizedekkel daganatok alakulhatnak ki. Determinisztikus, eleve elrendelt hatásként részben magzati elhalás, részben pedig fejlődési rendellenességek jöhetnek létre. A fejlődési rendellenességek a születés után azonnal, de adott esetben akár csak évekkel később nyilvánulnak meg. A magzatot ért ionizáló sugárzás hatásaira vonatkozó legértékesebb információk a hirosimai, nagaszakii atomtámadást túlélők epidemiológiai adataiból származnak. Emellett viszonylag sok információ áll rendelkezésre a terhes nőket ért diagnosztikus sugárexpozíciókból is. Természetesen a folyamatok jobb megértése szempontjából az állatkísérletes adatok is nélkülözhetetlenek.

8.2.1. A magzati sugárexpozíció determinisztikus hatásai

Magzati fejlődési szakaszok emberben és kísérleti állatokban

Emberben a terhesség átlagosan 40 hét időtartamú. A méhen belüli élet során a megtermékenyítést követő első nyolc hétben embrióról, azt követően magzatról beszélünk. A magzati fejlődés szempontjából a terhességet három szakaszra oszthatjuk. Az első, úgynevezett preimplantációs (beágyazódás előtti) szakasz hossza 9-10 nap. A preimplantációs szakasz során a megtermékenyített petesejt folyamatosan osztódik, 5-8 nap alatt elér a méhbe, kialakul a hólyagcsíra (blasztula) állapot, és a szakasz végén az embrió beágyazódik, megtapad a méhfalban. Ezt követi az úgynevezett organogenezis szakasza, amelynek hossza emberben 6-8 hét. Az organogenezis során gyakorlatilag kialakulnak a különböző szervek, testrészek. Az egyes szervek közül ki kell emelnünk az agyat, illetve a gerincvelőt, amelyek az egész terhesség alatt folyamatosan fejlődnek. A fejlődő embrió ekkor a legérzékenyebb a különböző genotoxikus hatásokra. Az organogenezist követi a főtális, magzati szakasz, amely a szülésig tart. A magzati szakasz során a már kialakult szervek tovább nőnek.

Egérben a vemhesség időtartama 21 nap. A preimplantációs szakasz a megtermékenyítést követő 5 napig tart. Az organogenezis folyamata lényegében az 5. és 13. nap között folyik, ezt követően beszélhetünk magzati, főtális szakaszról.

A magzatot érő ionizáló sugárzás következményei állatkísérletes rendszerekben

A sugárzás magzatot ért hatását jelentős mértékben befolyásolja az, hogy az embriót, a magzatot milyen fejlődési stádiumban éri a sugárexpozíció. A preimplantációs időszakban az embrió igen sugárérzékeny, az ekkor bekövetkező sugárexpozíció a sugárdózistól függően méhen belüli elhaláshoz vezet. Egérben végzett kísérletek tanúsága szerint a megtermékenyített petesejt pusztulása akár 0,05-0,15 Gy hatására bekövetkezhet. Méhen belüli elhalás esetén nyilvánvalóan nem kell számolnunk fejlődési rendellenességek kialakulásával. Emberben a preimplantációs állapotban bekövetkező embrió elhalást a legtöbbször nem is észlelik, mivel gyakran még a terhesség sem felismert. Amennyiben a preimplantációs stádiumban lévő embrió túléli a sugárhatást, akkor az esetlegesen bekövetkező sejtvesztéseket jól kiküszöböli, fejlődési rendellenességekkel nem kell számolnunk.

Mint már említettük, a fejlődési rendellenességek kialakulása szempontjából az organogenezis szakasza a legérzékenyebb. Ha az organogenezis fázisában kísérleti egereket 2 Gy besugárzás ér, akkor a magzatok közel 70 %-a el fog pusztulni. Az elhalalozások azonban ebben az esetben nem az intrauterin élet során, hanem a születés időpontja körül fognak bekövetkezni. Ilyen nagy dózisu besugárzás esetén gyakorlatilag a túlélő magzatok, újszülöttek 100 %-ában fejlődési rendellenességek alakulnak ki. Patkány kísérletek alapján az organogenezis során elszenvedett 1 Gy expozíció is a túlélő magzatok

100 %-ában fejlődési rendellenességek kialakulását okozza. Az organogenezis fázisában történt besugárzás hatására a legkülönbözőbb malformációk alakulnak ki. Gyakori az encefália (fej rendellenesség) és az anencefália (fejnélküliség). Ugyancsak az organogenezis fázisára jellemző, hogy nagyfokú méhen belüli növekedési retardáció alakul ki. Az organogenezis során elszenvedett sugárexpozíció következtében kialakuló növekedési retardáció a felnőtté válás során általában eltűnik.

Ha a főtálas időszakban ér egér, illetve patkány magzatokat ionizáló sugárhatás, akkor sem magzati elhalálozással, sem pedig fejlődési rendellenességek létrejöttével nem kell számolnunk. A fejezet szerzői is tanulmányozták egerekben az intrauterin élet alatt elszenvedett sugárexpozíció következményeit. Más irodalmi adatokkal egyezően azt találták, hogy amennyiben a sugárhatás a 13. vemhességi napot követően éri az egereket, akkor a 0,1-2,0 Gy dózistartományban nem kell számolni magzati elhalással és fejlődési rendellenességek kialakulásával. A nagy dózisok hatására kialakuló sejtpusztulás ekkor általában kis születési súlyban nyilvánul meg. Tudnunk kell, hogy a főtálas időszak alatt elszenvedett sugárexpozíció következtében kialakuló növekedési retardáció állandósul, felnőtt életkorban is kimutatható marad.

A magzatot érő ionizáló sugárzás következményei emberben

A sugárhatásra kialakuló fejlődési rendellenességek gyakoriságának vizsgálata során mindig figyelembe kell vennünk, hogy emberben az úgynevezett természetes, vagy spontán malformációk gyakorisága viszonylag magas, nagyjából 6-12 %-ra tehető. A 6 %-os gyakoriságot általában akkor figyelhetjük meg, ha a fejlődési rendellenességeket még a fiatal gyerekkorban értékeljük. Ha azonban a malformációk gyakoriságát idősebb korban újra értékeljük, akkor a gyakoriság akár a 12 % értéket is elérheti.

A magzati besugárzás következményeire vonatkozó legértékesebb adatok döntően az atombomba túlélőinek a követéséből származnak, de viszonylag nagyszámú populáció szenvedett el prenatális sugárexpozíciót orvosi vizsgálatok következtében is. Az atomtámadás túlélőinek epidemiológiai vizsgálatai szerint azon gyermekek, akiket az intrauterin élet során ért sugárhatás, 17 éves korukban átlagosan 2,25 cm-el alacsonyabbak és 3 kg-mal könnyebbek voltak a sugárexpozíciót el nem szenvedett kontrollcsoport gyermekeinél. Emellett a sugárexponált gyermekek átlagos fej-körmérete 1,1 cm-rel kisebbnek bizonyult az átlagosnál. A hirosimai, nagaszakii atomtámadás *in utero* exponált túlélőinél a leggyakoribb fejlődési rendellenesség a kis fejméret (microcephalia), valamint az általában ezzel együtt járó szellemi visszamaradottság volt. A microcephalia és szellemi retardáció kialakulását a 8-25 terhességi héten exponáltak esetében figyelték meg, ezen belül is a legveszélyeztetettebb a 8-15. terhességi életkor alatt exponáltak csoportja volt. A szellemi visszamaradottság gyakorisága erős dózis-függést mutatott. Az 1 Gy-jel exponáltak esetében a gyermekek 40 %-ában alakult ki szellemi retardáció. Mint korábban már említettük, a fejlődési rendellenességek az ionizáló sugárzás determinisztikus hatásai közé tartoznak, a sugárhatásra kialakuló sejtpusztulás következményei. A determinisz-

tikus hatások egyik fontos jellemzője a küszöbdózis megléte. Az atomtámadás túlélői vizsgálata alapján a mentális retardáció kialakulásának a küszöbdózisa a 8-15 terhességi hetek alatt elszenvedett sugárexpozíció során nagyjából 0,1-0,2 Gy. A determinisztikus sugárhatások közül talán a szellemi visszamaradottság küszöbdózisa a legalacsonyabb. A vizsgálati adatok szerint 1 Gy sugárexpozíció nagyjából 30 pont csökkenést okoz az IQ-ban.

Eric Hall sugárbiológia könyvében közöltek alapján az orvosi terápiás diagnosztikus beavatkozások során exponáltak esetében az alábbiak figyelhetők meg. Az első 2-3 hétben akár nagyobb dózisok sem okoznak malformációt, ilyenkor a spontán vetélések száma növekszik meg. A 4-11. hét között ért besugárzásra jellemző a súlyos, veleszületett aberrációk, rendellenességek kialakulása. Ha a 11-16. hét között éri az expozíció a fötuszt, akkor ugyancsak malformációk alakulnak ki, de ezek döntően a csontvázat, a genitáliákat érintik, növekedési visszamaradottságban, microcephaliában, mentális retardációban nyilvánulnak meg. A mentális retardáció kialakulásának a veszélye egészen a 25. hétig fennáll. A terhesség későbbi szakaszaiban főleg funkcionális zavarok jönnek létre.

8.2.2. A méhen belüli élet során elszenvedett sugárexpozíció daganatkeltő hatása

A sugárzás okozta daganatkeletkezés egyik legellentmondásosabb területe a magzatot ért sugársérülés hatása. A prenatális besugárzás daganatkeltő hatására vonatkozó ismeretek állatkísérletekből, illetve orvosi beavatkozás következtében exponáltak megfigyeléséből származnak. Jelen fejezet szerzői is tanulmányozták az *in utero* besugárzás daganatkeltő hatását egerekben. Vizsgálataik során egereket a magzati élet különböző időpontjaiban (13. és 18. nap), illetve a születés utáni első napon különböző dózisu γ -sugárzással kezelték, és két éves korig nyomon követték a daganatok kialakulását. Kísérleti egerek általában két-két és fél évig élnek. A besugarazatlan kontroll egerekben a daganatok gyakorisága 15 % volt. Sugárzás hatására akkor alakult ki a legtöbb daganat, ha a magzatokat a 18. napon sugarazták be. A 13. magzati napon történő besugárzás daganatindukáló hatása jelentősen kisebb volt. A besugárzott állatokban ugyanazok a daganat típusok (máj, tüdő, méh és limfoid tumor) alakultak ki, mint amelyek spontán módon is keletkeztek a kísérleti állatokban. A sugárzás okozta daganatok ugyanakkora látencia idővel (nagyjából 2 év) jelentek meg, mint a spontán daganatok. A 18. magzati napon sugárkezelt egerekben a daganatok gyakorisága dóziszfüggően nőtt: 0,2; 0,5; 1 és 2 Gy sugárdózis esetén 18; 23; 28 és 35 % gyakoriságot találtak. A 0,2 Gy sugárkezelés hatására minimálisan megnőtt a daganat előfordulás (15 %-ról 18 %-ra), de ez statisztikailag nem volt szignifikáns. Nagyobb dózisok esetén szignifikánsan emelkedett a daganat gyakoriság.

Emberben orvosi sugárexpozíciót követően megfigyelték, hogy a prenatális besugárzás hatására a gyerekkori leukémiák kialakulásának gyakorisága megnövekszik. Eric Hall sugárbiológia könyve alapján elmondható, hogy az állatkísérletes adatokkal egyezően a 3. trimeszterben, a terhesség végén elszenvedett expozíció esetén a legnagyobb a későbbi élet során a daganat kialakulás kockázata. Egyes adatok szerint a kismencedei röntgenvizsgálatok akár 40 %-kal emelhetik a későbbi élet során a daganat kialakulás gyakoriságát. Egyes adatok szerint nem kizárt, hogy már a 10 mGy dózis is fokozza a kockázatot. Becslések alapján minden egyes Gy 6 %-kal növelheti meg a malignus daganatok kialakulásának a kockázatát.

8.3. Esetleges javaslatok a terhes nőt ért sugárexpozíció kérdéskörére

Terhes nőt lényegében a munkahelyén, illetve orvosi sugaras vizsgálatok, esetleg sugárterápia során érhet sugárexpozíció. A sugaras munkahelyen dolgozó nők esetében a nemzetközi Atomenergia Ügynökség tanácsait ajánlott megfogadni (https://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content/SpecialGroups/1_PregnantWomen/Pregnancyandradiology.htm). Eszerint a magzat védelméért elsősorban az anya a felelős, ezért a terhesség fennállásának esetén azonnal tájékoztatnia kell munkahelyét. A terhesség fennállása nem feltétlenül jelenti azt, hogy a terhes nő nem dolgozhat sugaras munkahelyen. Munkáltatójával, az adott sugárvédelmi szakemberekkel való konzultáció során kell eldönteni a teendőket. A magzat a terhesség fennállása során nem kaphat az 1 mGy-t meghaladó sugárdózist. Sugaras munkavállalók esetén általában három választási lehetőségünk van. Az egyik, hogy a terhes nő változatlanul tovább dolgozik az adott munkafeltételek mellett. A másik, hogy a nőt kisebb sugárexpozíció kockázatával járó beosztásba helyezjük. A harmadik, hogy olyan munkakörbe helyezjük, ahol teljes mértékben kizárható a sugárexpozíció lehetősége. A döntés során figyelembe kell venni, hogy a spontán malformációk kialakulásának az esélye közel 3 %.

Orvosi sugaras diagnosztikai és esetlegesen terápiás beavatkozás során, a medence érintettsége esetén a kezelő orvosnak fogamzáskorban lévő nők esetében rá kell kérdeznie a terhesség fennállásának valószínűségére. Normál radiológiai vizsgálatok során nem valószínű, hogy a magzat akkora sugárdózist kap, amelynek valamilyen mellékhatása lehet, de ezt teljes mértékben kizárni nem tudjuk, ezért terhes nők esetében mindig mérlegelni kell az indikált vizsgálat, illetve annak elmaradásának előnyeit, kockázatait. A döntés szempontjából az elsődleges nem a magzat, hanem a terhes nő érdeke. A sugaras vizsgálat elvégzéséről a döntést a pácienssel való teljes körű konzultációt követően kell meghozni. Az indokolt, halaszthatatlan vizsgálatot el kell végezni. Amennyiben a sugaras vizsgálat elvégzésére egy hosszabb időintervallum áll rendelkezésre, akkor a döntésnél figyelembe kell venni a terhesség fennállásának időtartamát. A terhesség első

heteiben, vagy végén a fent leírtak alapján a radiológiai vizsgálatok lényegesebb kockázat nélkül elvégezhetőek. A terhesség 8-25. hete között lehetőség szerint ne végezzünk a medencét érő radiológiai vizsgálatot, ha a vizsgálat halasztható, akkor várjuk meg vele a 25. terhességi hét betöltését. Ha a terhességének első 8 hetében lévő nő esetén merül fel a sugaras vizsgálat lehetséges indikációja, akkor jobb, ha azt rögtön elvégezzük, és nem halasztjuk a 8. hét utánra, mivel akkor jelentősen megnő a szellemi visszamaradottság kockázata. Az ICRP 103-as kiadványa alapján a szellemi retardáció küszöbdózis 300 mGy. Az ICRP 84-es kiadványa alapján nem indokolt sugárvédelmi, sugárbiológiai okok miatt a terhesség megszakítása, ha a magzatot kevesebb, mint 100 mGy sugárdózis éri. A 100–500 mGy magzati dózisok esetén a kockázatokat teljes körűen ismertetni kell a pácienssel, és vele egyetértésben kell döntést hozni a terhesség esetleges megszakításáról. Az 500 mGy-t meghaladó fötális dózisok esetén igen súlyos magzati következmények várhatók, a terhesség megszakítása indokolt.

Nukleáris medicina vizsgálatok esetén tudnunk kell a felhasznált radioizotóp megoszlását a magzat és az anyai szervezet között. Pontosan tudnunk kell, hogy az adott vizsgálat során a magzat mekkora sugárdózist szenved el. Különleges kockázatokkal járhatnak a radioaktív jódot alkalmazó eljárások: a jód átmegy a placentán és a magzat pajzsmirigye azt fel fogja halmozni. A radioaktív jód teljes mértékben elpusztíthatja a magzat pajzsmirigyét, annak minden késői következményével. A radioaktív jódot alkalmazó vizsgálatot általában még biztonsággal elvégezhetjük a 8. terhességi hét előtt, mivel ekkor a magzati pajzsmirigy jódfelvétele gyakorlatilag még nulla. Ezt követően a magzati / anyai pajzsmirigy jódfelvétele az aránya nagyobb lesz egynél. A terhesség harmadik trimeszterében a magzati / anyai pajzsmirigy jódfelvétele az aránya elérheti a 7-8-at.

Konklúzió

Fogamzási korban lévő nőket ért sugárexpozíció esetén mindig legyünk tisztában a terhesség fennállásának esélyével, vegyük figyelembe az esetleges genetikai és magzati kockázatokat.

Irodalomjegyzék

- [1] Barber R, Plumb MA, Boulton E, Roux I, Dubrova YE: Elevated mutation rates in the germ line of first- and second-generation offspring of irradiated male mice. *ProcNatlAcadSci. USA*, 99:p6877-6882. 2002.
- [2] Barber RC, Dubrova YE: The offspring of irradiated parents, are they stable? *Mutat. Res.* 598. p50-60. 2006.
- [3] Burrueel VR, Raabe OG and Wiley LM: In vitro fertilization rate of mouse oocytes with spermatozoa from the F1 offspring of males irradiated with 1 Gy ^{137}Cs γ -rays. *MutatRes.* 381:p59-66. 1997.
- [4] Dubrova YL, Jeffreys AJ and Malashenko AM: Mouse minisatellite mutations induced by ionizing radiation. *NatGenetics.* 5:p92-94. 1993.
- [5] Dubrova YL, Nesterov VN, Krouchinsky NG et al.: Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident. *Nature* 380:p683-688. 1996.
- [6] Dubrova YL, Newman R, Nesterov VN, Krouchinsky NG, Ostapenko VA, Vergnaud G, Giraudeau F, Buard J and Jeffreys AJ: Further evidence for elevated human minisatellite mutation rate in Belarus eight years after the Chernobyl accident. *MutatRes.* 381:p267-278. 1997.
- [7] Dubrova YE, Grant G, Chumak AA, Stezhka VA, Karakasian AN: Elevated minisatellite mutation rate in the post-chernobyl families from Ukraine. *Am. J. HumGenet.* 71:p801-9. 2002.
- [8] Fan YJ, Wang Z, Sadamoto S, Ninomiya Y, Kotomura N, Kamiya K, Dohi K, Kominami R, Niwa O: Dose-response of a radiation induction of a germline mutation at a hypervariable mouse minisatellite locus. *Int. J. RadiatBiol.* 68:p177-83. 1995.
- [9] Hall EJ: *Radiobiology for the Radiologist*. Fifth Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000.
- [10] Hall EJ and Giaccia AJ: *Radiobiology for the Radiologist*. Sixth Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006.

- [11] IAEA Radiation Protection of Patients Pregnancy and Radiation Protection in Diagnostic Radiology (https://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content/SpecialGroups/1_PregnantWomen/Pregnancyandradiology.htm).
- [12] ICRP Publication 90, Biological Effects after Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus)
- [13] ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, <http://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20103>
- [14] Jeffreys AJ, Wilson V and Thein SL: Hypervariable 'minisatellite' regions in human DNA. *Nature* 314:p67-73. 1985.
- [15] Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL: Individual-specific 'fingerprints' of human DNA. *Nature* 316:p76-9. 1985.
- [16] Jeffreys AJ: Spontaneous and induced minisatellite instability in the human genome. *Clin Sci (Lond)*. 93:p383-90. 1997.
- [17] Klementis I, Lumniczky K, Kis E, Szatmári T, Antal S and Sáfrány G: The transgenerational mutagenic and carcinogenic effect of ionising radiation. *Central European J. Occupation EnvironMed*. 10:p235-245. 2004.
- [18] Kodaira M, Satoh C, Hiyama K, Toyama K: Lack of effects of atomic bomb radiation on genetic instability of tandem-repetitive elements in human germ cells. *Am. J. HumGenet*. 57:p1263-6. 1995.
- [19] Kubota Y, Shimada A, Shima A: DNA alterations detected in the progeny of paternally irradiated Japanese medakafish (*Oryzias latipes*). *ProcNatlAcadSci. USA*, 92:p330-4. 1995.
- [20] Lumniczky K, Antal S, Unger E, Hidvégi EJ and Sáfrány G: Oncogenic changes in murine lymphoid tumors induced by in utero exposure to ionizing radiation. *RadiatOncolInvest*. 5:p158-162. 1997.
- [21] Lumniczky K, Antal S, Unger E, Wunderlich L, Hidvégi EJ and Sáfrány G: Carcinogenic alterations in murine liver, lung and uterine tumors induced by in utero exposure to ionizing radiation. *MolCarcinogen*. 21:p100-110. 1998.
- [22] Mullis KB: *Dancing Naked in the Mind Field*, Vintage Books, New York, USA, 1998.
- [23] Müller AJ: Artificial transmutation of the gene. *Science* 66:p84-87. 1927.

- [24] Niwa O and Kominami R: Untargeted mutation of the maternally derived mouse hypervariable minisatellite allele in F1 mice born to irradiated spermatozoa. *Proc-NatAcadSci USA*, 98:p1705-1710. 2001.
- [25] Nomura T: Parental exposure to X-rays and chemicals induces heritable tumours and anomalies in mice. *Nature* 296:p575-577. 1982.
- [26] Pelevina II, Gotlib VI, Kudriashova OV, Serebrianyi AM, Afanasjev GG: Genomic instability after exposure to radiation at low doses (in the 10-kilometer zone of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station and under laboratory conditions) *RadiatBiolRadioecol.* Jul-Aug. 36:p546-60. 1996.
- [27] Russel WL, Russel LB, Kelly EM: Radiation dose rate and mutation frequency. *Science* 128. p1546-1550. 1958.
- [28] Russell W L & Kelly EM: Specific-locus mutation frequencies in mouse stem-cells spermatogonia at very low radiation dose rates. *ProcNatIAcadSci. USA*, 79:p539-541. 1982.
- [29] Russell WL and Kelly EM: Mutation frequencies in male mice and the estimation of genetic hazards of radiation in men. *ProcNatIAcadSci. USA*, 79:p542-544. 1982.
- [30] Satoh C and Kodaira M: Effects of radiation on children. *Nature* 383:p226-229. 1996.
- [31] Shiraishi K, Shimura T, Taga M, Uematsu N, Gondo Y, Ohtaki M, Kominami R and Niwa O: Persistent induction of somatic reversions of the pink-eyed unstable mutation in F1 mice born to fathers irradiated at the spermatozoa stage. *RadiatRes.* 157:p661-667. 2002.
- [32] UNSCEAR 2001 Report Hereditary Effects of Radiation <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2001.html>

9. fejezet

Akut sugársérülés emberben és állatkísérletes rendszerekben

Lumniczky Katalin és Sáfrány Géza

Az ionizáló sugárzás, hasonlóan a hőenergiához vagy a mechanikus energiához egy fizikai kórtényező. A biológiai hatásaiért a szövetben elnyelődött energiahányad (sugárdózis) és a sugárzástípus relatív biológiai hatékonysága a felelős. Ellentétben viszont a fent említett két másik fizikai ágenssel, az ionizáló sugárzásnak van néhány olyan jellegzetessége, amelyek befolyásolják a kialakuló biológiai károsodások mértékét. Az elnyelt energia mennyisége és az általa okozott biológiai hatás között egy aránytalanság áll fenn, olyan értelemben, hogy már kis energia elnyelődés is jelentős biológiai károsodásokat okoz. Ezt a következő példán keresztül szeretném szemléltetni: 1 Gy elnyelt dózis definíció szerint azt jelenti, hogy 1 kg anyagban 1 J energia nyelődik el. Hőenergia esetén, ha 1 J energiával melegítünk fel 1 kg vizet, ez a víz hőmérsékletét 0,00024 °C-al emeli, aminek semmilyen biológiai relevanciája nincs. Ezzel szemben, ha az élő szervezetben 1 Gy dózisú ionizáló sugárzás nyelődik el, az a perifériás vérben keringő limfociták számát átlagosan 17 %-al csökkenti, ami egy jól mérhető biológiai hatás. A másik jellegzetessége az ionizáló sugárzásnak, hogy az energia elnyelődést érzékszerveink nem észlelik, ezért elmarad a szervezet ösztönös és tudatos védekező reakciója. A biológiai károsodásokat jelző tünetek az energia elnyelődés után nem azonnal, hanem a dózis nagyságától függően különböző hosszúságú látencia időt követően jelennek meg. Az akut sugársérülés szerencsére egy ritka kórkép, viszont nincsen jellegzetes tünete. Hacsak az anamnézisben nincs egyértelmű indikáció egy lehetséges sugár expozícióra, akkor nagy eséllyel a kórképet nem vagy csak később ismerik fel.

Az akut sugársérülések előre nem tervezett, vagy a tervezettnél nagyobb dózisú sugárexpozíció, vagyis túlexpozíció következményei. Az eddigi legtöbb embert érintő és legsúlyosabb következményekkel járó sugárexpozíció a hiroszimai és nagaszaki atomtámadás során következett be. Azt követően a túlexpozíciót általában baleseti szituációk

okozták és okozzák. Leggyakoribbak az ipari balesetek. Ilyen például a hegesztés minőségének radiológiai ellenőrzésére szolgáló sugárforrásból származó túlexpozíció. A nukleáris létesítményekben bekövetkező balesetek okozzák a túlexpozíciók egy másik részét. Ilyen balesetek voltak például a csernobili reaktor robbanása 1986-ban, a fukushimai baleset 2011-ben. Az orvosi diagnosztika és terápia során is előfordulhat túlexpozíció, amely érintheti a beteget, az egészségügyi személyzetet, vagy mindkettőt. Ebben az esetben azonban, a többi baleseti scenáriótól eltérően pontos dozimetriának kell rendelkezésre állnia. Egy érdekes baleseti szituáció az úgynevezett „civil” balesetek kategóriája. Itt arról van szó, hogy elveszett vagy elhagyott ipari vagy orvosi sugárforrások laikusok kezébe kerülnek, akik nincsenek tudatában a talált tárgy radioaktív voltáról és saját céljaikra használják fel azokat. Végül mindenképpen meg kell említeni, hogy az elmúlt években megnövekedett a veszélye a radioaktív anyagokkal elkövetett szándékos visszaéléseknek is, amelyeket akár szervezett bűnözői csoportok (terrorista szervezetek), akár magányos bűnözők is elkövethetnek. Azt, hogy ez nem csak egy elméleti lehetőség, bizonyítja Alexandr Litvinenko 2006-ban polónium 210-es izotóppal történt meggyilkolása.

Az akut sugársérülés lehet lokális, amikor a testfelszín egy korlátozott részét éri nagy dózisu ionizáló sugárzás, vagy egész testre kiterjedő. Amennyiben az egész testet vagy kiterjedt testfelületet ért nagy dózisu sugárexpozíció, akut sugárbetegségről beszélünk. Az akut sugársérülést okozhatja zárt sugárforrásból származó sugárexpozíció, ami nem jár sugárszennyezéssel, vagy nyílt sugárforrásból származó sugárexpozíció, ami külső (csak a testfelszínre korlátozódó) és/vagy belső sugárszennyeződéssel is járhat. Belső sugárszennyezésről akkor beszélünk, amikor a radioaktív izotóp a szervezetbe kerül. Ez történhet belégzés vagy nyelés útján, illetve nyílt bőrsérülések útján, amikor közvetlenül a keringésbe jut a radioaktív anyag. Baleseti körülmények között gyakran a két expozíció típus kombinációja és egyéb fizikai traumák együttesen jelentkeznek. Például egy nukleáris detonáció nyomán a felszabaduló energia 35 %-a hő és fényenergia, ami égési sérüléseket okoz, 50 %-a mechanikus energia, ami traumás sérülésekkel jár és csak 15 %-a radioaktív energia, ami felelős a sugársérülésért. Ilyenkor igen gyakran politraumatizált sérültet kell ellátni, ahol az akut életveszély elhárítása az elsődleges teendő, ami mindig megelőzi a dekontaminációt és a sugársérülés ellátását.

9.1. Akut sugárbetegség

Akut sugárbetegségről akkor beszélünk, ha az egész testet vagy jelentős testfelületet (a teljes testfelület több mint 60 %-át) rövid időn belül és nagy dózisteljesítménnyel 1 Gy-nél nagyobb sugárdózis ér. Az akut sugárbetegség determinisztikus sugárhatás és háttérben döntően fokozott sejtpusztulás áll. A szervezet aktívan osztódó és folyamatosan megújuló sejtpopulációval rendelkező szervei a legsugárérzékenyebbek, ezeknek a szerveknek a különböző fokú károsodása okozza a betegség tüneteit. Az akut sugárbetegség a kapott dózistól függően 3 klasszikus tünetegyüttesben nyilvánul meg. Ezek a cerebrovaszkuláris

vagy idegrendszeri szindróma, a gasztrointesztinális vagy gyomor-bél szindróma és a hematopoetikus vagy csontvelői szindróma. Ezekhez újabban egy negyedik tünetegyüttest is hozzásorolnak, a több szerv együttes funkcionális károsodásával járó szindrómát (angol terminológiával *multiple organ dysfunction syndrome* vagy MODS). A sugárzás okozta bőrszindróma szintén az akut sugárbetegség részét képezheti.

A betegség lefolyása 4 szakaszban zajlik: (1) prodromális vagy bevezető tünetekkel járó szakasz; (2) látencia vagy lappangási időszak; (3) a betegség megnyilvánulása az említett szindrómákra jellemző tünetekkel; (4) gyógyulás vagy halál.

A **prodromális szakasz** a sugárexpozíciót követően általában 48 órán belül jelentkezik, néha ennél később, akár 6 nap múlva is. A prodromális tünetek megjelenésének az ideje és a tünetek súlyossága igen fontos biológiai indikátorai a kapott dózisnak. Minél gyorsabb ezeknek a tüneteknek a megjelenése és minél súlyosabbak a tünetek, annál nagyobb a kapott dózis. A prodromális tünetek késői megjelenése és enyhe megnyilvánulása vagy akár azok elmaradása kis dózisú sugárexpozícióra utal. A tünetek semmilyen módon nem specifikusak a sugárzásra. Amennyiben az anamnézisben nincsen utalás fokozott sugárexpozícióra vagy az orvos nem gondol célzottan erre a lehetőségre, ebben a fázisban a fizikális tünetekből nem lehet az akut sugárbetegséget diagnosztizálni. A prodromális tüneteket klasszikusan két csoportba soroljuk: gasztrointesztinális tünetek (étvágytalanság, émelygés, hányás, hasmenés, bélgörcsök, fokozott nyáltermelődés, folyadékvesztés, testtömeg csökkenés), illetve idegrendszeri tünetek (fáradékonyság, apátia, kedvetlenség, verejtékezés, láz, fejfájás, hipotenzió). Ezek a tünetek soha nem jelentkeznek egyszerre minden betegnél. A prodromális tünetek közül a hányás fordul elő a leggyakrabban, és mivel a hányás egy olyan tünet, ami minden beteg számára egyértelmű, ezért a hányás megjelenésének az ideje a sugárexpozíciót követően, illetve a hányások gyakorisága egy biológiai doziméter, ami a kapott dózis nagyságára és a várhatóan kialakuló akut sugárbetegség súlyosságára utal (9.1. táblázat).

A prodromális tünetek kialakulásának okai nem teljesen ismertek. Nagy valószínűséggel nem elsősorban a sugárzás okozta sejtpusztulás, hanem akut gyulladós folyamatok idézik elő. A tüneteket feltehetően a szabadgyökök és gyulladós citokinek fokozott termelődése, illetve a megnövekedett kapilláris permeabilitás okozza.

A **látencia, vagy lappangási szakasz** a prodromális szakaszt követő tünetmentes időszak, amikor a prodromális tünetek javulnak, a beteg látszólag meggyógyult. Ennek az időszaknak a hossza szintén a kapott dózistól függ. Igen nagy sugárexpozíció után akár el is maradhat, kisebb dózis után viszont néhány naptól akár néhány hétig is eltarthat.

Az 1999-ben Japánban, Tokai-Murában bekövetkezett kritikussági balesetben 3 ott dolgozó munkás a technológiai szabályok megszegése miatt egy megszaladó láncreakciót idézett elő és nagy dózisú sugárexpozíciót kaptak. Az egyik munkás már az expozíció után 5-7 perccel hányt, rövid eszméletvesztése, majd 1 órán belül vizes hasmenése volt. A baleset után kb. 3 órával már jelentősen csökkent a limfocitáinak a száma a perifériás vérben. A második munkás, aki szintén közvetlenül részt vett a munkafolyamatban

9.1. táblázat. Elnyelt dózis becslése attól függően, hogy a hányás a sugárexpozíciót követően mennyi idővel jelent meg.

Hányás megjelenésének ideje	Becsült dózis
nincs / 4 óránál hosszabb idő	2 Gy-nél kisebb
2-4 óra	2-4 Gy
1-2óra	5-7 Gy
1 órán belül	8-9 Gy
30 percen belül	10 Gy és felette

a baleset után majdnem 1 órával hányt először, eszméletvesztése nem volt, viszont az ő limfocitáinak a száma is csökkent az első 3 órában. A balesetet követő 3-7 napok között mindkét betegnél a perifériás vérben a limfociták száma nullára csökkent. A harmadik munkás, aki közvetlenül nem vett részt a munkafolyamatban, hanem néhány méter távolságban helyezkedett el egy vékony fallal elválasztva a többiektől, csak kb. 5 órával később panaszkodott émelygésről, de nem hányt. A limfocita szám csökkenés az ő esetében egy lényegesen lassúbb kinetikát mutatott és végig a mérhető tartományban maradt. Az utólagos fizikai és biológiai dozimetria alapján az első munkás minimum 16 Gy egésztest besugárzást kapott, a második kb. 10 Gy-t, a harmadik pedig 2-3 Gy-t. A fenti esetekből jól látható, hogy a prodromális tünetek megjelenésének az ideje és azok súlyossága szorosan összefügg a kapott dózissal. Az is látható, hogy a látencia szakasz nagy dózissú sugárexpozíció után jelentősen lerövidül és gyakorlatilag a csontvelői szindróma jelei órákon belül mutatkoznak.

9.1.1. A cerebrovaszkuláris szindróma

A cerebrovaszkuláris szindróma az akut sugárbetegség többi tünetcsoportjához képest kevésbé jól körülírt és a betegség 4 jellegzetes szakasza kevésbé különül el. Ilyen tünetcsoport 20-30 Gy-nél nagyobb dózissú egésztestet ért sugárexpozíció után alakul ki. A prodromális szakasz a sugárexpozíció után nagyon rövid időn belül jelentkezik és nagyon súlyos, a jellemző tünetek a dezorientáció, levertség, zavartság, egyensúlyvesztés, szédülés. A fizikális vizsgálat során papilláris ödéma, ataxia (koordinálatlan izom összehúzódások), a mély ínreflexek és a kornea reflex hiánya figyelhető meg. A látencia idő rövid, 4-5 órás, amit a betegség heveny megnyilvánulása követ. A jellemző tünetek a vizes hasmenés, légzési elégtelenség, extrém magas láz (hyperpirexia), és kardiovaszkuláris sokk. A kialakuló súlyos hipotenzió (alacsony vérnyomás), cerebrális ödéma (agyvizennyő), fokozott koponyaűri nyomás és agyi oxigénhiány a közvetlen halálok, ami általában 2 napon belül bekövetkezik.

A cerebrovaszkuláris szindróma kialakulási mechanizmusát pontosan nem ismerjük,

de nagy valószínűséggel nem a fokozott sejtpusztulás a felelős a tünetekért elsősorban, hanem a hajszálerek károsodása. A sugárexpozíció hatására az akutan termelődő reaktív oxigénradikálok, stresszmolekulák, gyulladásos citokinek testszerte megnövelik a kapillárisok átteresztőképességét, ez nagyfokú hipotenzióhoz, sokkhoz és vizenyőképződéshez vezet, ami a koponyában egy végzetes koponyaűri nyomásfokozódást okoz. Fontos megjegyezni, hogy a fej lokális besugárzása esetében sokkal nagyobb dózis szükséges ahhoz, hogy hasonló tünetek alakuljanak ki. Ez is azt bizonyítja, hogy a cerebrovaszkuláris szindróma hátterében a lokális agyi károsodások mellett az egész szervezet károsodása is szerepet játszik.

Ilyen mértékű sugárexpozíció után rendkívül nagymértékű a sejtpusztulás is. Mind a gyomor-bél nyálkahártya, mind a csontvelő súlyosan károsodik, és hogyha a beteg nem a cerebrovaszkuláris tünetek miatt halna meg, akkor a később kialakuló gasztrointesztinális, illetve csontvelői szindróma képeznék a halál okát, de ezeknek a tüneteknek egyszerűen nincs idejük kialakulni a cerebrovaszkuláris szindróma fulmináns fellépése miatt.

A szakirodalomban csak néhány baleset van leírva, amelyik olyan mértékű sugárexpozícióval járt, ami a cerebrovaszkuláris szindróma kialakulásához vezetett. Az egyik ilyen eset 1964-ben következett be, amikor egy 38 éves munkás egy uránium-235 visszanyerő üzemben szenvedett el egy balesetet, amelynek során kb. 88 Gy egésztest dózist kapott. Elmondása szerint a baleset pillanatában egy éles fényfelvillanást észlelt, hátratántorodott és elkábult, de az eszméletét nem veszítette el, hanem elszaladt a 200 méterre levő szomszéd épületbe. Ott szinte azonnal hasi görcsökre és fejfájásra panaszkodott, hányni kezdett és intenzív véres hasmenése alakult ki. A következő napon a beteg jobban volt, de nyugtalan maradt. A második napon a beteg állapota gyorsan romlott, nagyfokú nyugtalanság, izgatottság, fáradékonyság, légszomj és látásromlás alakult ki nála, a vérnyomását csak nagy nehézségek árán tudták fenntartani. Hat órával a halál beállta előtt dezorientálttá vált és a vérnyomását már nem lehetett fenntartani. A baleset után 49 órával elhunyt.

Egy 1958-ban Los Alamosban bekövetkezett kritikussági balesetben egy munkás kb. 49 Gy egésztest besugárzást kapott. Szinte azonnal sokkos állapotba került és percekig eszméletlen volt. Nyolc óra után a perifériás vérben a limfociták száma nullára csökkent és a vizelet termelődés is leállt, annak ellenére, hogy nagy mennyiségű folyadék infúziót kapott. A beteg a balesetet követően 35 órával elhunyt.

9.1.2. A gasztrointesztinális szindróma

Gasztrointesztinális szindróma akkor alakul ki, amikor a testfelületet és ezen belül a hasi régiót ért sugárexpozíció 10 Gy-nél nagyobb. A prodromális fázisban a sugárexpozíció követő néhány órán belül súlyos émelygés, hányás, vizes hasmenés és gyomor-bél görcsök lépnek fel, amiket egy 5-7 napos, tünetmentes vagy tünetes látencia időszak követ. A betegség jellemző tünetei a hányás, súlyos hasmenés, étvágytalanság, letargia. A több

napig fennálló súlyos hasmenés rossz prognosztikai tényező, arra utal, hogy a kapott dózis 10 Gy felett van, ami halálos kimenetelű. További tünetek: magas láz, felszívódási zavarok, az ennek következtében kialakuló alultápláltság és az elektrolit háztartás felborulása. A nagyfokú folyadékvesztés miatt kiszáradás (dehidrátság) alakul ki, ami kardiovaszkuláris sokkot okozhat. A bélnyálkahártya sérülése miatt bélelzáródások, vérszegénység (anémia) és gasztrointesztinális vérzés alakulhat ki. A vékonybél nyálkahártya sejtjeinek a sugárzás miatti pusztulása károsítja a bélfal barriert (védőréteg), ezért a bélüregből közvetlenül a vérbe kerülő kórokozók szepszist és akut veseelégtelenséget okozhatnak. A halál a tünetek megjelenése után 3-10 nappal áll be.

A tüneteket a sugárzás okozta nagyfokú sejtpusztulás okozza, elsősorban a vékonybél nyálkahártyájában. A vékonybél nyálkahártyája egy klasszikus példája a folyamatosan megújuló, magas osztódási rátával rendelkező és ezért fokozottan sugárérzékeny szöveteknek. A nyálkahártya felszíne erősen redőzött és bélbolyhok borítják. A bélbolyhok kis kitüremkedések a nyálkahártya felszínén, amiket érett enterociták alkotnak. Az enterociták olyan, funkcionálisan differenciált sejtek, amelyek már nem osztódnak, és amelyeknek a tápanyagok felszívódásában van alapvető szerepük. Mivel differenciált sejtek, ezért relatív sugárrezisztensek. A normális életciklusuk emberben 3-5 nap, ami után fokozatosan lekopnak. Az utánpótlást a bélbolyhok tövével levő úgynevezett Lieberkühn-kriptákban található őssejt populáció biztosítja. Ezek folyamatosan osztódó sejtek, amelyekből a több lépcsőben differenciálódó (érő) enterociták a bélbolyhok felszínére vándorolnak. Az őssejtek, mivel nagy az osztódási rátájuk, rendkívül sugárérzékenyek. Egy 10 Gy-es sugárdózis a kriptákban levő őssejt állományt elpusztítja, de a bélbolyhok felszínén lévő érett enterocitákat csak kevésbé károsítja. Ezért a kezdeti prodromális szakasz után a tünetmentes periódus addig tart, amíg a bélbolyhok felszínén lévő érett enterociták a normális életciklusuk végéhez érve lassan lekopnak a nyálkahártyáról. Ekkor, mivel az őssejt állomány pusztulása miatt utánpótlás nem érkezik, a bélbolyhok lecsupaszodnak, ellaposodnak és sejtmentessé válnak. Vagyis eltűnik a bélnyálkahártyának az a sejtrétege, amely egyrészt a felszívódásért felelős, másrészt egy védőréteget képez a bélnyálkahártyában levő mikroorganizmusokkal szemben. Ez magyarázza a kialakuló súlyos felszívódási és elektrolit zavarokat és a szepszist. A bélbolyhok lecsupaszodásának mértéke és üteme dózis függő. Amennyiben a bélnyálkahártya kriptáinak 80 %-a elpusztul, a károsodás visszafordíthatatlan. Viszont a kripták őssejt állományának a regenerációja rendkívül nagy és ha egy kriptában az őssejtek 95 %-a elpusztul, a túlélő 5 % képes a teljes regenerációra.

Minden olyan személy, aki a gasztrointesztinális szindróma kialakulását okozó sugár-expozíciót szenvedett el, egyben a csontvelői szindróma kialakulásához vezető dózist is megkapta. Viszont a bélbolyhokban levő enterociták életciklusa rövidebb és megújulási rátájuk gyorsabb, mint a hematopoetikus rendszer sejtjeié, ezért a gasztrointesztinális szindróma időben hamarabb manifesztálódik, mint a hematopoetikus és a beteg elhalálozik, még mielőtt a csontvelői szindróma teljes mértékben kialakulhatna.

9.1.3. A hematopoetikus szindróma

A csontvelőben található a vérképzőrendszer összejt állománya és a különböző előalakok, amelyekből többlépcsős differenciálódás és érés után a perifériás vérben levő érett sejtek lesznek. Az érett sejtek úgynevezett terminálisan differenciált sejtek, amelyeknek az osztódási képessége csekély, meghatározott életciklussal rendelkeznek, ami után általában apoptózissal spontán elpusztulnak és helyüket a csontvelői összejt állományból frissen differenciálódott új sejtek veszik át. A vérben lévő érett sejtek felelnek a vérképzőrendszer funkcióinak az ellátásáért, ezért, amíg a perifériás vérben kellő számban jelen vannak, funkcionális zavarok nem lépnek fel. A csontvelői összejtek és a különböző előalakok a gyors osztódási rátájuk miatt fokozottan sugárérzékenyek, átlagos D₀ értékük 0,95 Gy. A hematopoetikus szindróma 1 Gy-t meghaladó egésztest besugárzás után kezd kialakulni, ez alatt csak ritkán válik klinikailag relevánssá. 2-3 Gy-t meghaladó sugárexpozíció után az összejt állomány jelentős mértékben pusztul és az előalakok elveszítik osztódási képességüket. Néhány héttel a besugárzás után egy úgynevezett „hematológiai krízis” alakul ki, amit a csontvelő hipo- vagy apláziája okoz, vagyis a csontvelőből kiürülnek a sejtek. A perifériás vérben ennek következtében citopénia (vagyis sejtszegénység) alakul ki. Mivel a perifériás vérben keringő érett sejtek lényegesen sugárrezisztensebbek az összejtekénél, a citopénia akkor észlelhető, amikor ezen sejtek fiziológiás elöregedése és „kikopása” után a csontvelőből érkező utánpótlás megszűnik.

A limfociták a hematopoetikus rendszer legsugárérzékenyebb sejtjei, amelyek még az összejtekénél is sugárérzékenyebbek, D₀ értékük 0,2-0,3 Gy, ezért sugárzás után ezek pusztulnak el leghamarabb. A limfociták a sugárhatásra apoptózissal pusztulnak el. A perifériás vérben a limfocitaszám gyors csökkenéséhez feltehetően az is hozzájárul, hogy a túlélő limfociták a nyirokcsomókba vándorolnak, amit redisztribúciónak, vagyis a limfocita állomány újraelosztásának nevezünk. A sugárhatásra kialakuló limfocitaszám csökkenés szigorúan dóziszfüggő és törvényszerűen bekövetkezik. Ezért a sugársérülést követő korai időszakban a limfocitaszám időbeli változását a sugárexpozíció mértékének és a kialakuló akut sugárbetegség súlyosságának a becslésére használják, vagyis egy biológiai doziméter (9.1. táblázat). Ahhoz, hogy minél pontosabban lehessen a kapott dózist becsülni, folyamatosan nyomon kell követni a perifériás vérben a limfocitaszám változást, az első 12 órában 4 óránként, majd ezt követően az első 48 órában 6 óránként, majd naponta. A limfocitaszám a kapott dózistól függően az első 3 napban éri el a mélypontját, majd ezt követően lassú emelkedésnek indul. A regeneráció igen lassú, különböző mértékű limfopénia évekig fennmaradhat. Ha az első 24 órában a limfocitaszám a fiziológiás érték felére, majd az első 48 órán belül tovább csökken, ez egy potenciálisan letális sugárexpozícióra utal. Egyéb égési, vagy traumatikus sérülések tovább fokozzák a limfopéniát.

A granulociták számának a csökkenése, vagyis a granulocitopénia szintén már az első napokban elkezdődik, de a mélypontját csak a sugárexpozíciót követő 3-4-ik héten éri el. Gyakran, főleg kis és közepes dózisu expozíció után a kezdeti sejtszám csökkenést

egy átmeneti sejtszám emelkedés követi. Ennek az a magyarázata, hogy az érett granulocitáknak egy része a csontvelőben raktározódik, és ha a periférián a granulocitaszám csökken, akkor ez a raktárkészlet a keringésbe jut. Másrészt normális körülmények között a granulociták „hajlamosak” a periférián kitapadni az érfal belső felszínéhez, amit a granulociták marginalizációjának nevezünk. Ha a keringő granulociták száma csökken, ez a marginalizáció megszűnik és a kitapadt sejtek is a keringésbe kerülnek, növelve a sejtszámot. Az átmeneti granulocitaszám emelkedés a sugárexpozíciót követő 3-6 napon belül alakul ki és általában jó prognosztikai tényező. A granulociták regenerációja 1-3 hónapot vesz igénybe.

A vérlemezkék vagy trombociták számának a csökkenése (trombocitopénia) szintén elkezdődik a sugárexpozíció utáni napokban és a mélypontot a 20-30. napok között éri el. Amennyiben jelentős trombocitaszám csökkenés alakul ki már a 10. napon, ez nagy dózisú sugárexpozícióra utal. A trombocitaszám csökkenéshez hozzájárulhatnak a sejtpusztuláson kívül a sugárzás okozta nyálkahártya sérülések miatt fellépő vérzések is.

Az érett vörösvértestek (eritrociták) élettideje hosszú, átlagosan 115 nap, ezért ezek a sejtek tűnnek el a legkésőbb a perifériáról, így az eritrocitopénia még nagy sugárdózisok után is viszonylag enyhe. Ezzel magyarázható, hogy sugárzás okozta súlyos anémia (vérszegénység) kialakulása nem jellemző. Ha mégis előfordul, az nem elsősorban a sugárzás okozta sejtpusztulás, hanem a kialakuló vérzések következménye.

A már korábban említett prodromális tünetek után 2-3 hetes látencia idővel jelennek meg a hematopoetikus szindróma klinikai tünetei: hidegrázás, fáradékonyság, foltos bőrbevérvések és nyálkahártya vérzések, fekélyek a száj nyálkahártyán, fertőzések, láz. A tünetek mind a citopénia következményei. A vérlemezkék hiánya spontán vérzéseket és anémiát okozhat. A limfociták és granulociták hiányától a betegben a legkülönbözőbb bakteriális, vírusos és gombás fertőzések alakulhatnak ki, amelyek a fő halálokat is jelentik.

A csontvelő spontán regenerációja még 6 Gy egésztest besugárzás után is bekövetkezhet. Ennek egyik magyarázata az, hogy a csontvelőben lévő őssejt állomány egy része a sejtciklus G0 fázisában, vagyis nem osztódó, nyugalmi fázisban van, amiktől lényegesen kevésbé sugárérzékeny. Ezek a sejtek nagyobb sugárdózis után is osztódásnak indulhatnak spontán módon, vagy különböző őssejt stimuláló növekedési faktorok adásával. A másik ok az, hogy baleseti körülmények között az egésztest expozíció általában inhomogén. Amennyiben vannak olyan csontvelő szigetek, amelyek kisebb dózist kaptak, ezek képesek regenerálni az egész csontvelőt.

9.1.4. Több szerv együttes funkcionális károsodásával járó szindróma (multiple organ dysfunction syndrome – MODS)

Az akut sugárbetegség három klasszikus szindrómája közül egyedül a hematopoetikus az, amelyik potenciálisan túlélhető és hatékonyan kezelhető. Korábban úgy gondolták,

hogyan a túlélés a csontvelő sikeres regenerációján áll vagy bukik. Az utóbbi években viszont megfigyelték, hogy az akut sugárbetegségből történő látszólagos felépülés után néhány hónappal sorozatos szervi elégtelenségek lépnek fel, amelyek visszafordíthatatlanok és halálhoz vezetnek. Gyakorlatilag ugyanazok az elváltozások figyelhetők meg a különböző szervekben halmozottan, mint amelyek a sikeres daganatellenes sugárterápián átesett páciens egészséges szerveiben, szöveteiben a sugárterápia mellékhatásaként kialakulhatnak. A tokai-murai baleset két áldozatának a kórlefordulása jól szemlélteti ezt a folyamatot. Amint korábban már ebben a fejezetben említettem a 3 sérült közül kettőben súlyos akut sugárbetegség alakult ki. Mindkét betegen sikeres csontvelő transzplantációt hajtottak végre. Az egyik beteg a baleset után 82 nappal súlyos légzési elégtelenség, nagy kiterjedésű bőrsérülések, gasztrointesztinális vérzés és súlyos fertőzések miatt halt meg. A másik betegen, aki kisebb sugárdózist kapott az átültetett csontvelő regenerációnak indult. Ennek ellenére a beteg a balesetet követő 210-ik napon kiterjedt bőrsérülések, gasztrointesztinális vérzések és súlyos fertőzések következtében kialakult többszörös szervi elégtelenségben meghalt.

A MODS kialakulásában három mechanizmus játszik szerepet:

1. Gyulladás, immunrendszer károsodása, fokozott citokin és reaktív oxigén-gyök termelődés

Számos bizonyíték van arra, hogy a sugárzás akut és/vagy krónikus gyulladást okoz, ami jelentős mértékben hozzájárul a sugárterápia után az egészséges szövetekben a késői mellékhatások kialakulásához. A sugárexpozíció után közvetlenül masszív leukocita infiltrációt figyeltek meg a tüdőben és más szervekben is (gasztrointesztinális rendszer, bőr, agy), ami egy akut gyulladás kialakulására utalt. Ennek a folyamatnak a részeként több gyulladáshoz vezető citokin szintje jelentősen megemelkedett. Ennek ellenére, hogy ez az akut gyulladáshoz vezető folyamat viszonylag hamar lecseng, megfigyelhető, hogy a gyulladáshoz vezető citokinek termelődésének a megemelkedése a sugárexpozíció követően „hullámokban” visszatér, ami egy önfenntartó krónikus gyulladás kialakulásához vezet. Ezt a folyamatot tovább súlyosbítja, hogy a sugárzás közvetlenül, illetve a citokin termelődés útján módosítja azoknak a sejteknek a működését, amelyek a T sejt immunválasz kialakulásáért felelősek, és így egy fokozott limfocita infiltráció alakul ki a sugárexponált szövetben. A gyulladás és fokozott limfocita infiltráció megjelenéséhez hozzájárul a sugárzás okozta krónikus mitokondrium károsodás, és ennek következménye, egy tartósan megemelkedett reaktív oxigén-gyök és reaktív nitrogén-gyök termelődés.

2. A szervezet barrier rendszereinek a károsodása

Az erek belső felszínét borító sejtek az endotélsejtek. A hajszálerek (kapillárisok) kiterjedt hálózata valamennyi szervben egy barrier rendszert képez, amely szabályozza az erek és a szöveti sejtek közötti víz és egyéb molekulák áramlását. Az endotélsejtek, annak ellenére, hogy lassú proliferációs kinetikával rendelkeznek, vi-

szonylag sugárérzékenyek, D0 értékük 1,5 Gy. A sugárzás okozta endotélsejt károsodás megnöveli a kapillárisok átteresztőképességét, ami egy gyulladós folyamatot indít el. A fennálló akut gyulladós folyamat viszont tovább fokozza a kapillárisok permeabilitását és így egy circulus viciosus alakul ki, ami fenntartja a patológiás folyamatot. Az endotél károsodás valamennyi parenchimás szerv mikrokeringését és ezzel vérellátását rontja, lokális hypoxia alakul ki, ami fokozza a reaktív oxigén és nitrogén gyökök képződését és súlyosbítja a gyulladós folyamatokat. Sugárzás okozta endotélsejt károsodásokat számos szervben leírtak, a legsúlyosabbak a tüdőben, bőrben és agyban figyelhetőek meg.

A gasztrointesztinális rendszer nyálkahártya rétege egy másik fontos barrier rendszer. Az akut sugárbetegség során a bél nyálkahártya sejtjei és a bélfal mikrokeringése akkor is súlyosan károsodnak, ha az expozíció mértéke nem éri el a gasztrointesztinális szindróma kialakulásához szükséges dózist. Mindezek a bélnyálkahártya barrier funkciójának a zavaraihoz vezethetnek, amelyek krónikus felszívódási zavarokban és a bélnyálkahártyán keresztül a vérbe kerülő kórokozók által okozott szepszisben nyilvánulhatnak meg.

A bőr a szervezet külső barrier rendszere, amely a sugárzásra különösen érzékeny. A sugárzás okozta gyulladás a bőr felszínén a leglátványosabb. A barrier funkció károsodása hasonló mechanizmusokkal történik, mint a bélnyálkahártya esetében. A következmény a súlyos bőrsérülések miatt kialakuló nagy kiterjedésű gyulladás, valamint a bőrön keresztül kialakuló súlyos fertőzések és következményes szepszis.

3. **Össejt állomány csökkenése a sugárzás direkt sejtpusztító hatása miatt**
Össejtek vagy össejt tulajdonsággal rendelkező sejtek azokban a szövetekben is jelen vannak, amelyeket lassú osztódási rátával rendelkező sejtek alkotnak, és amelyek nem tartoznak a folyamatosan megújuló szövetek közé. Ezekben a szövetekben a szöveti funkció ellátásáért felelős differenciált sejteknek hosszú az élettartama. Mivel a sugárzás okozta sejtkárosodás a sejtosztódás során nyilvánul meg, ezért ezekben a szövetekben a sugárkárosodás viszonylag későn jelentkezik. Az érett sejtek pusztulása nyomán a lassan osztódó és bizonyos szövettípusoknál csak mérsékelt osztódási ciklusra képes össejtek nem tudják teljesen regenerálni a szövetet. A folyamatot tovább súlyosbítja a korábban említett, valamennyi parenchimás szervre jellemző mikrocirkulációs zavar és endotélkárosodás, valamint a fennálló gyulladós folyamatok és kialakuló immundeficiencia.

Az irodalomban eddig leírt, az akut sugárbetegség nyomán fellépő MODS minden esetben olyan egyéneknél alakult ki, akiket az 50 %-os halálozási arányt meghaladó dózisú sugárexpozíció ért, de akiknél az akut sugárbetegséget sikeresen meggyógyították. Az akut sugárbetegséghez kapcsolódó MODS-ban a parenchimás szervek késői sugárkárosodása minden esetben kisebb sugárdózisok hatására alakult ki, mint azt a daganat ellenes terápia során alkalmazott lokális besugárzás késői mellékhatásainál megfigyelték.

Ez azzal magyarázható, hogy a szervezet egészét érő sugárexpozíció olyan szisztémás elváltozásokkal is jár, amelyek súlyosbítják az egyes szervek lokális károsodását.

9.1.5. Bőrszindróma

A bőr sugársérülése mind lokális, kis bőrfelületet ért sugárexpozíció nyomán, mind nagy testfelületet ért expozíció nyomán ugyanolyan tünetek kialakulásával jár. Ezek hasonlóak egy égési sérülés nyomán kialakuló tünetekhez, de sokkal később és időben elhúzódóbban jelennek meg. A tünetek kialakulásának az ideje és azok súlyossága a kapott dózistól, a sugárzás típusától és a sugárexponált terület nagyságától függ. Korai, a sugárexpozíció követő órák-napok múlva megjelenő, illetve késői károsodások jellemzik (9.2. táblázat). A sugárexpozíció nyomán kialakuló első tünet az eritéma (bőrpír), ami kis dózisok hatására el is maradhat, nagy dózisú expozíció után viszont nagyon hamar, 1-2 órán belül megjelenik. Oka a hajszálerek tágulata és a fellépő gyulladás. A később megjelenő nedves hámlásért a felhám alsó részén lévő aktívan osztódó őssejtek pusztulása a felelős, amelyek nem tudják regenerálni a felszíni hámréteget. A kialakuló felhólyagzás, ödéma a késői gyulladás jelei, amit a felszíni hajszálerek trombotikus elzáródása tovább fokozhat és a bőr isémiás károsodását okozzák. Nagy dózisok hatására a bőr mélyebb rétegei sérülnek, amelyek bőrfekélyek kialakulásához, illetve bőrelhaláshoz vezethetnek. Igen jellemző tünet a fájdalom, ami egyre fokozódik és komoly kihívást jelent a beteg kezelése szempontjából. A bőr regenerációja két úton valósul meg: a sugármezőben lévő túlélő őssejt szigetek osztódása, illetve a sugármezővel határos ép bőrből az őssejteknek a sugárexponált területekre való bevándorlása révén. A sugárzás késői következményei a száraz, depigmentált bőr, tartósan megmaradó hajszálér tágulatokkal (teleangiektáziák), a szőrtüszők károsodása miatt kialakuló epilációval, különböző fokú bőrsorvadással. Hegesedések akkor alakulnak ki, ha az expozíciós területen nincsenek túlélő őssejtszigetek, illetve a sérülés olyan nagy kiterjedésű, hogy a szélekről történő őssejt bevándorlás nem tudja újraképezni a teljes elpusztult bőrfelületet, és így kötőszövet veszi át annak a helyét.

Kiterjedt testfelületet ért nagy dózisú sugárexpozíció hatására a bőrtünetek súlyos gyulladáshoz vezetnek, illetve a kialakuló fekélyek miatt károsodást szenved a bőr barrier funkciója, amelynek következtében különböző kórokozók hatolhatnak be a szervezetbe, súlyos fertőzéseket okozva. Ezek a folyamatok nagymértékben hozzájárulnak a MODS kialakulásához.

A lokális sugársérülések pontos diagnosztizálásához és a prognózis becsléséhez nagy jelentősége van a minél pontosabb fizikai dozimetriának, hiszen a biológiai dozimetria lokális sugárexpozíciónál csak korlátozott információval bír. Fontos a minél részletesebb anamnézis, a baleset körülményeinek pontos leírása. Az exponált terület naponta meg kell szemlélni és dokumentálni kell a bőrtünetek megjelenésének idejét és azok mértékét. Az első hétben, egésztest expozíciót kizárandó monitorozni kell a perifériás vérben a limfocitaszám változást. A bőrtünetek súlyosságának becslésére a

legalkalmasabb módszer a termográfia, amivel meg lehet állapítani a bőr különböző részeinek a hőmérséklet különbségeit. A sugárkárosodást szenvedett területen megemelkedett hőmérsékleti értékek mérhetőek és így jól körül lehet határolni a károsodott terület kiterjedését és annak súlyosságát. A bőrsérülések diagnosztizálására alkalmazható még az intravénás Tc-99m adása, ami a bőr vérkeringéséről ad információt. A módszert a termográfia kiegészítéseként javasolt alkalmazni. Az említett eljárásokat a lokális bőrsérülések súlyosságának értékelésére úgy kell alkalmazni, hogy a kapott értékeket egy nem exponált területen mért értékekkel hasonlítjuk össze.

9.2. táblázat. A bőr sugársérülése miatt kialakuló tünetek.

Tünetek	Dózis [Gy]	Megjelenés ideje [nap]
Eritéma (bőrpír)	3-10	14-21
Epiláció (szőrzet kihullása)	3 felett	14-18
Száraz hámlás	8-12	25-30
Nedves hámlás	15-20	20-28
Hólyagképződés	15-25	15-25
Fekélyek kialakulása a bőrben	20 felett	14-21
Szöveti elhalás a mélyebb részeken is	25 felett	21 felett

9.1.6. Az LD₅₀ érték, és az akut sugárbetegség prognózisát befolyásoló tényezők

Az LD₅₀ azt mutatja meg, hogy mekkora dózisu egész testet ért sugárexpozíció jár 50 %-os halálozási aránnyal egy meghatározott időintervallumon belül. Ez az érték az emlősöknél nagyon változó (9.3. táblázat), az emberben a többi emlöstől eltérően általában lassabban alakul ki a hematopoetikus szindróma, és a regeneráció is lassabb. Mivel a mortalitás a sugárexpozíciót követő 30-ik nappal éri el a maximumát, ezért az úgynevezett LD_{50/30} értéket szokás megadni, ami azt jelenti, hogy mekkora sugárdózis jár 50 %-os mortalitással 30 napon belül. Az emberben a halálozás a 60-ik napig elhúzódhat, ezért embernél az LD_{50/60} érték használata terjedt el. Ez azt a sugárdózist jelenti, ami 50 %-os letalitással jár 60 napon belül.

Számos tényező befolyásolja az egyén válaszát az egésztest besugárzásra, amelyek jelentősen módosíthatják a prognózist. Az életkor az egyik ilyen tényező. Általában az „extrém” életkorok (nagyon fiatal és nagyon öreg) sugárérzékenyebbek. Az előbbiek azért, mert az aktív növekedésben lévő szervezetben lényegesen több az osztódó sejt, mint a felnőtt életkorban és az osztódó sejtek sugárérzékenyebbek. Az öregek esetében pedig a szervezet csökkent regenerációs képessége a magyarázat. A nőknek általában nagyobb a sugárexpozícióval szembeni toleranciájuk, mint a férfiaknak.

Rossz prognosztikai tényező és csökkenti az LD_{50/60} értéket a krónikus alultápláltság, fertőzőes állapotok, más mechanikai és/vagy égési sérülések együttes jelenléte illetve nagy LET értékű sugárzással való sugárexpozíció.

9.3. táblázat. LD₅₀ értékek emlősökben.

Faj	Átlagos testtömeg [kg]	LD ₅₀ [Gy]	Relatív hematopoetikus összejt koncentráció
Egér	0,025	7	10
Patkány	0,2	6,75	6,7
Rézusz majom	2,8	5,25	7,3
Kutya	12	3,7	1,1
Ember	70	4	1

(Diagnosis and treatment of radiation injuries. Safety Reports Series No. 2. IAEA, Vienna, 1998. alapján)

9.1.7. A sugárexpozíció mértékére utaló biológiai indikátorok (biológiai dozimetriai módszerek)

Az akut sugárbetegséget szenvedett egyén helyes kezelési stratégiájának a kiválasztásához alapvető fontosságú, hogy becsülni tudjuk a kapott dózist. Baleseti körülmények között nem mindig áll rendelkezésre fizikai doziméter. A biológiai dozimetria olyan, a sugárexpozíció mértékére utaló biológiai indikátor, amelynek mértéke vagy súlyossága a kapott dózissal arányosan változik. Ilyen indikátorok lehetnek bizonyos klinikai tünetek vagy laboratóriumi módszerekkel kimutatható sejtszintű vagy molekuláris elváltozások. Ahhoz, hogy egy biológiai indikátort biológiai dozimetriára lehessen használni, néhány alapvető kritériumnak kell megfelelnie:

1. Az elváltozás legyen sugárzás-specifikus.
2. Az indikátor változása a dózis növekedéssel arányos legyen, illetve legyen egy jól kimutatható dózis-hatás összefüggés.
3. A vizsgálati minta begyűjtése legyen technikailag egyszerű és gyors, hogy ha szükséges, minél gyorsabban minél több betegen el lehessen végezni és előny, ha a vizsgálat automatizálható.
4. A teszt háttér értékei a populáción belül minél szűkebb tartományban mozogjanak (kicsi legyen az egyének közötti variáció).
5. Ismerni kell, hogy a teszt a sugárexpozíció után mennyi ideig informatív.

Biológiai dozimetria alkalmazása a következő helyzetekben javasolt:

1. Baleseti sugárexpozíció után.
2. Ha feltételezhető, hogy a tervezett sugárexpozícióhoz képest túlexpozíció történt (például orvosi beavatkozás közben valami „rosszul” működött).
3. Kis dózisu krónikus expozíciók esetén, a hosszú távú kockázatok becslésére.

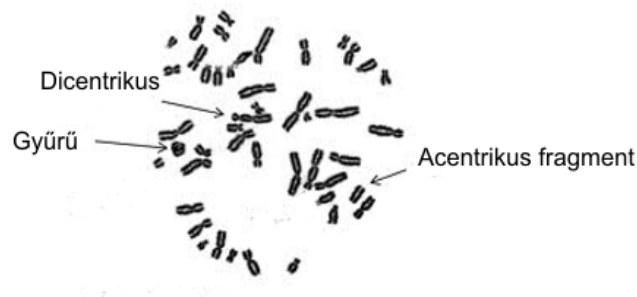
A következőkben röviden, a teljesség igénye nélkül ismertetünk néhány olyan biológiai dozimetriai módszert, amelyeket a gyakorlatban is alkalmaznak.

1. Az akut sugárexpozíció során a *prodromális tünetek megjelenésének az ideje és azok súlyossága*, mint ahogy azt a fejezet elején már említettük, szoros összefüggést mutat a kapott dózissal (9.1. táblázat). Ezért ezeknek a tüneteknek a nyomon követése alkalmas a kapott dózis nagyságának a becslésére és a kialakuló akut sugárbetegség súlyosságának a felmérésére. A gyakorlatban a hányás megjelenésének az idejét és annak súlyosságát értékeli elsősorban. Minél hamarabb jelentkezik a hányás és minél többször fordul elő, annál nagyobb a kapott dózis és annál súlyosabb lesz az akut sugárbetegség. Fontos azonban tudni, hogy ez a módszer csak nagy dózisu sugárexpozíció után használható és pontos dózisbecslést nem tesz lehetővé.

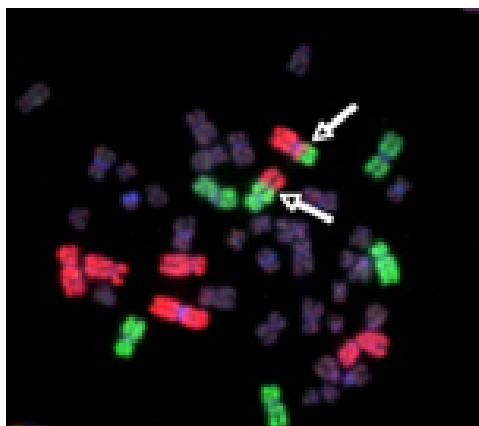
A laboratóriumban értékelhető celluláris és molekuláris indikátorok méréséhez a vizsgálati mintát a perifériás vérben levő limfociták képezik. Ennek biológiai és gyakorlati okai vannak. A limfociták a szervezet legsugárérzékenyebb sejtjei, a számbeli változásuk szoros összefüggésben van a kapott dózissal. A perifériás vér begyűjtése gyors, minimálisan invazív vizsgálat, ami rutin laboratóriumi körülmények között is kivitelezhető. Azonkívül, a limfociták azáltal, hogy a szervezet minden részében jelen vannak, részleges sugárexpozíció esetében is informatívak lehetnek.

2. A feltételezett sugárexpozíció után a *limfocitaszám változásának* a napi monitorozása a legelterjedtebb biológiai dozimetriai eljárás. Főleg 1 Gy feletti expozícióknál informatív és alkalmas gyors dózisbecslésre nagy dózisu baleseti expozíció esetében. A limfocitaszám csökkenésének a mértéke és az üteme szoros összefüggésben áll a kapott dózissal. Az expozíció után már 24 órával a limfocitaszám változásból becsülhető, hogy a kapott dózis klinikailag mennyire súlyos akut sugárbetegséget okoz. A vizsgálat gyorsan elvégezhető és ismételhető, de az expozíció után csak rövid ideig (maximum 1 hétig) informatív, és csak akkor, ha több, időben egymást követő minta rendelkezésre áll. Az egyéni variációk kiküszöbölése érdekében leginkább valószínű, hogy rendelkezésre álljon egy, a sugárexpozíció előtti kontroll értéke a betegnek, amihez a sejtszám változásokat hasonlítani lehet.

3. A sugárexpozíció során a kapott dózis becslésére a jelenleg ismert legpontosabb biológiai módszer a limfocitákban kialakuló *kromoszóma aberrációk számának* meghatározása. Mint ismeretes, a sugárzás hatására a sejten belül elsődlegesen a DNS molekula sérül. A legjellegzetesebb sugárzás okozta DNS sérülés a kettős lánctörés. A kromoszómákba rendeződött DNS molekula kettős lánctörése kromoszóma károsodásban (aberrációban) nyilvánul meg. A sugárzásra legjellegzetesebb kromoszóma károsodás a *dicentrikus kromoszóma* (9.1. ábra), amikor két befűződéssel (centromérával) rendelkező kromoszóma alakul ki. A dicentrikus kromoszómák száma szoros összefüggést mutat a kapott dózissal és már 0,3 Gy feletti dózistartományban is informatív. A nemzetközi gyakorlatban a biológiai dozimetriai módszerek közül jelenleg ez a standard, legelfogadottabb eljárás. Retrospektív vizsgálatra csak korlátozottan alkalmazható, mert ez egy instabil kromoszóma aberráció és az expozíciót követő első 3 évben az aberrációk száma csökken. Egészséges sejtekben spontán is kialakulhatnak dicentrikus kromoszómák, kb. 4 dicentrikus/1000 sejt. A sugárzás más kromoszóma aberrációk számát is megnöveli. A *gyűrű kromoszómák* (9.1. ábra) kialakulása szintén jellemző a sugárexpozícióra, de biológiai doziméterként való alkalmazásuk kevésbé terjedt el a gyakorlatban. Ilyenkor a kromoszómákból letörik egy-egy darab, a megmaradó kromoszóma rész pedig gyűrű alakban összezáródik. A *kromoszóma transzlokáció* (9.2. ábra) olyan aberráció, amikor két különböző kromoszómából letörik egy-egy darab és felcserélődik a két kromoszóma között. Habár a transzlokáció nem annyira jellemző a sugárexpozícióra, mint az előbbi két elváltozás, ez egy stabil aberráció, aminek száma a sugárexpozíciót követően évtizedekkel is változatlan marad, ezért retrospektív dózisbecslésre alkalmas.

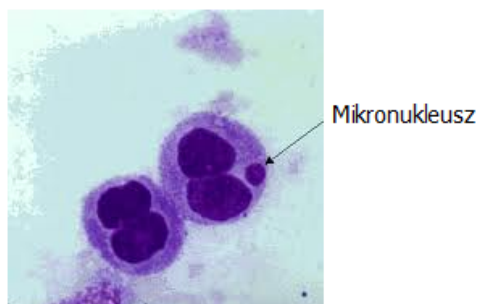


9.1. ábra. A humán kromoszómák a sejtosztódás metafázis szakaszában feltekerednek és alakjuk, illetve méreteik alapján be lehet azonosítani az egyes kromoszómákat, amit kariotípusnak nevezünk. Minden kromoszóma két karból és egy befűződéssel (centroméra) áll. A két centromérából álló, vagy centroméra nélküli, illetve gyűrűbe záródott kromoszómák aberránsak és kromoszóma károsodásra utalnak.



9.2. ábra. A kromoszómák közötti vagy azonos kromoszómák különböző karjai közötti DNS darabok felcserélődését transzlokációknak nevezzük. Ahhoz, hogy ezeket az elváltozásokat láthatóvá tegyünk, a kromoszómákat az egyes kromoszómákra jellemző fluoreszcens festékekkel kell megjelölni. Az ábrán a nyilak a transzlokációk helyét mutatják.

4. A *mikronukleusz* (9.3. ábra) egy olyan DNS károsodás, ami szintén nagyon jellemző a sugárexpozícióra. A dicentrikus kromoszómák mellett ez a másik legelterjedtebb biológiai dozimetriai módszer. A sugárexpozíció hatására kialakuló kromoszóma károsodások nyomán a kromoszómákból kitöredezett, centromérával rendelkező vagy centromérával nem rendelkező kromoszóma darabok a sejtosztódás során kikerülnek a sejtmagból a sejt citoplazmájába. Mikroszkópikus képük olyan, mint ha kis sejtmagok lennének. A normál populációban spontán előforduló mikronukleuszok száma viszonylag tág határok között mozog (4-36 mikronukleusz/1000 sejt), ezért kis dózisok hatására bekövetkező kis változások nehezen értékelhetőek. Az újabb kutatások azt mutatják, hogy sugárexpozícióra a centromérával nem rendelkező mikronukleuszok a jellemzőek. Ha a sejtekben lévő mikronukleuszokat elkülönülten vizsgáljuk attól függően, hogy van vagy nincs centromerájuk, a vizsgálati módszer érzékenységét jelentősen megnövelhetjük. A legújabb irodalmi adatok szerint így a mikronukleusz vizsgálat már 0,1-0,2 Gy tartomány felett informatív a sugárkárosodásra.
5. Az *elektron spin rezonancia* fizikai módszerekkel méri az elnyelt dózist a biológiai szövetekben. A fogzománc a legalkalmasabb biológiai minta erre a célra. A módszernek nagy az érzékenysége, már 0,1 Gy felett informatív. Képes akut, krónikus, kumulatív és retrospektív dózisbecslésre egyaránt. Nagy hátránya, hogy vizsgálat bonyolult technikai háttérrel igényel és nagy a költsége, ezért rutin vizsgálatokra nem alkalmas.



9.3. ábra. A mikronukleusz olyan gyűrű alakú kromoszóma darab, amelyik a sejtosztódás során a sejtmagból a citoplazmába kerül és a további osztódások során általában elvész.

9.1.8. Az akut sugárbetegség kezelése

A sugárexpozícióval járó baleset korai fázisában a fizikai vagy biológiai dozimetriai adatok általában még nem állnak rendelkezésre. Ezért a sugárhatást, a beteg prognózisát és az alkalmazandó terápiát a fizikai tünetek és a rutin laboratóriumi vizsgálatok alapján kell megbecsülni. Többféle módszer is létezik, amelyek a tünetek és laboratóriumi értékek alapján súlyossági csoportokba sorolja az akut sugárbetegséget. Az egyik ilyen a METREPOL rendszer (**M**edical **T**reatment **P**rotocols for Radiation Accident Victims as a **B**asis for a **C**omputerised Guidance System), amely a 4 fő szindrómában (neurovaszkuláris – N, hematopoetikus – H, bőr – C, és gasztrointesztinális – G) bekövetkező fizikai károsodásokat és laboratóriumi elváltozásokat súlyozza 1-től 4-ig (ld. fejezet vége, 9.5-9.7 táblázatok). Így például egy N2H3C1G2 besorolás súlyos csontvelői károsodásra, mérsékelt neurovaszkuláris és gasztrointesztinális károsodásra és enyhe bőrkárosodásra utal. Az így kapott besorolások alapján 4 terápiás válasz kategóriát (RC) lehet kialakítani. Az egyes terápiás kategóriákba való besorolás meghatározza az ellátás és a kezelés intenzitását és komplexitását (9.4. táblázat). Fontos, hogy a terápiás kategóriákba való besorolást az első 48 órában 6 óránként, az első héten pedig 12 óránként meg kell ismételni. A pontos biológiai dozimetriai adatok ismeretében a terápiás protokollt korrigálni kell, ha szükséges.

Az RC1 kategóriába sorolt betegek az akut sugárbetegség szempontjából alacsony (1 Gy körüli) dózisú sugárexpozícióban részesültek. Ezek a betegek nagy valószínűséggel csak megfigyelésre szorulnak, aktív kezelésre nem. Amennyiben hányingerre panaszkodnak, anti-emetikus (hányás csillapító) terápiát lehet alkalmazni. A betegeket otthonukba lehet bocsátani, ha biztosított a rendszeres kontrollokon való megjelenés, egyébként pedig kórházi megfigyelés javasolt az első néhány napban.

Az RC2 kategóriába sorolt betegeknél általában fenntartó kezelés szükséges, ami elsősorban antibiotikum terápiában áll. Ezt profilaktikusan (megelőzés céljából) is alkalmazni kell, amikor széles spektrumú antibiotikumok javasoltak. Amennyiben már kialakult a fertőzés, akkor a kórokozók érzékenységétől függően meg kell próbálni minél célzottabban

9.4. táblázat. Terápiás alapelvek a terápiás kategóriákba való besorolás alapján.

Terápiás kategória	Saját csontvelő regenerációja	Alkalmazandó kezelési módok	Kórházi ellátás komplexitása
RC1	Biztos	Nem szükséges speciális terápia, a spontán gyógyulást elősegítő fenntartó és tüneti kezelés	Nem szükséges kórházi ellátás, esetlegesen néhány napos megfigyelés belgyógyászati osztályokon
RC2	Nagyon valószínű	Mint RC1-nél + fenntartó kezelés és szubsztitúciós terápia (vér és vérvérszítmények)	Kórházi ellátás olyan intézményben, ahol van lehetőség hematológiai, neurológiai és bőrgyógyászati konzíliumra
RC3	Valószínű	Mint RC2 + stimulációs terápia (növekedési faktorok adása)	Hematológiai/onkológiai intézmények, ahol steril elkülönítésre van lehetőség, intenzív osztály rendelkezésre áll, széles körű konzíliumokra van lehetőség
RC4	Nagyon valószínűtlen	Mint RC3 + összejt terápia	Specializált hematológiai intézmények, amelyek alkalmasak mind intenzív ellátásra, mind csontvelő transzplantációra

(Fliedner és mts 2001 alapján, átdolgozva)

alkalmazni azt. A kialakuló citopénia mértékétől függően szubsztitúciós és stimulációs terápia is szükségessé válhat, de nem jellemző. Javasolt a speciális hematológiai és bőrgyógyászati osztályokkal is rendelkező kórházban való kezelése a betegnek.

Az RC3 kategóriába sorolt betegeknél a hematopoetikus rendszer sérülése súlyos és biztosan kialakulnak tünetek. Ezen kívül a többi szerv károsodása tovább rontja a beteg állapotát. Fontos, hogy mielőbb intenzív fenntartó és szubsztitúciós, valamint citokinekkal történő stimulációs terápiában részesüljön. Hematológiai, belgyógyászati és onkológiai osztályokkal rendelkező kórház intenzív osztályán kell elhelyezni, ahol megfelelő steril elkülönítő rendelkezésre áll, továbbá megoldott a gyors konzílium lehetősége is bőrgyógyászati és sebészeti osztályokkal.

Ahhoz, hogy az RC4 csoportba sorolt beteg túlélési esélyei fennmaradjanak, az intenzív fenntartó kezelés mellett transzfúziós, növekedési faktor terápia, valamint összejt transzplantáció is szükséges. Egy ilyen beteg kezelésénél komplex orvosi team jelenléte szükséges, akik a hematológiai következmények mellett felkészültek az esetlegesen fellépő tüdő ödéma és veseelégtelenség kezelésére is a betegség korai szakaszában. A későbbi szakaszban pedig, amennyiben a csontvelő regeneráció sikeres volt, a MODS keretében fellépő egyéb szervi károsodások kezelése jelenti a legnagyobb kihívást.

A fenntartó terápia

Ide tartoznak a hányás és fájdalomcsillapítók, agyödéma kezelése, antibiotikum terápia, táplálás, bőr kezelése, valamint a beteg általános állapotát javító beavatkozások, amelyek segítik a gyorsabb regenerációt.

1. Hányáscsillapítás

Az antihisztaminoknak gyenge, az 5-HT₃ receptor antagonistáknak és a dopamin-D₂- antagonistáknak erős hányás csillapító hatásuk van. Az antihisztaminokat lehet egyedül alkalmazni, vagy kombinációban a dopamin antagonistákkal. Ha ez sem segít, még glukokortikoidokkal is lehet kombinálni, de figyelembe kell venni a glukokortikoidok immunrendszert gátló hatását.

A hányás csillapító hatással rendelkező neuroleptikumok (benzodiazepinek, butirophenon, fenotiazinok) adása a szedatív (nyugtató) hatásuk miatt kerülendő, mert elfedhetik az akut sugárbetegségre jellemző egyes idegrendszeri tüneteket.

2. Fájdalomcsillapítás

Az első körben alkalmazandó fájdalomcsillapítók a nem-szteroid gyulladáscsökkentők, mint ibuprofen, diclofenac, meloxicam vagy paracetamol. Ezek a prosztaglandin szintézist gátolják, ezen belül is ciklooxygenáz-2 (COX-2) gátlók, gerinc érzéstelenítő és részleges görcsoldó hatásuk van. Mellékhatásaik közé tartoznak a gyomorfekély, láz, máj és vese toxicitás. Az ebbe a csoportba tartozó acetil-salicilsav adása kerülendő, mert ennek a szernek van egy trombocita aggregációt gátló hatása, ami az akut sugárbetegségnél kialakuló fokozott vérzési hajlamot tovább súlyosbíthatja.

A fájdalomcsillapítók második köre az enyhe ópiumszármazékok, mint a kodein foszfát. Majd ezt követi az erős ópium származékok adása, mint a morfium. Ha ez sem elég a fájdalom csillapításához, ki lehet egészíteni kortikoszteroidokkal (dexamethasone), illetve neuroleptikumokkal.

3. Agyödéma kezelése

Az akut sugárbetegség kezdeti fázisaiban kialakuló neurológiai tünetek, mint fejfájás, zavartság, eszméletvesztés az agyödéma és a következményes agynyomás fokozódás miatt van. Az agyödéma standard terápiája a kortikoszteroidok (dexamethasone) alkalmazása. Ezen kívül lehet még 20 %-os mannitolt és vízajtót (furosemid) alkalmazni. Súlyos esetekben mesterséges lélegeztetés, illetve sebészi beavatkozás is szóba jöhet.

4. Mesterséges táplálás

Hányinger esetén, ha a beteg nem hány, elégséges a többszöri kis adagokban szájon át adott kalóriadús táplálék. Amennyiben hányás is előfordul a beteg általános állapotától függően szükség lehet mesterséges táplálásra is intravénásan (parenterális táplálás). Súlyos, főleg RC3 vagy RC4 kategóriába tartozó betegeknél a szájon át történő táplálást teljesen fel kell függeszteni a nyálkahártya regenerációjáig. A parenterális táplálást mindig a beteg konkrét állapotához kell igazítani. A fehérje:zsír:szénhidrát általában 20% : 30% : 50%-os arányban kell, hogy megoszoljon. Azokban a betegeknél, akiknél a vér kreatinin szintje normális, a fehérje bevitelt az urea szint monitorozásával lehet kontrollálni, amelynek 100 mg/dl alatt kell maradnia. Májelégtelenség esetén az ammóniaszintet is ellenőrizni kell. A szénhidrát bevitelnél a vércukorszint nem haladhatja meg a 200 mg/dl-t. A zsírbevitelnél a triglicerid szint nyomon követése javasolt, aminek 300 mg/dl szint alatt kell maradnia. A megfelelő vitaminok és nyomelemek pótlásáról szintén gondoskodni kell. Különösen az RC3 és RC4 kategóriába tartozó betegeknél, ahol a hányás, hasmenés, ödéma és bőr felhólyagosodása miatt fokozott folyadék és elektrolit veszteség alakulhat ki, ezeknek a pótlása is szükséges, aminek mértékét és összetételét a beteg igényeihez igazítjuk. Ezért fontos a beteg paramétereinek folyamatos laboratóriumi monitorozása.

5. Antibiotikus terápia

Az akut sugárbetegségben szenvedő betegeknél a sugárzás miatti immunszuppresszió és a granulociták pusztulása az elsődleges oka a fertőzések kialakulásának. A fertőzések bármelyik belső szervben kialakulhatnak, de leggyakrabban a légutak és ezen belül is a tüdő, a nyálkahártya felszíne és a bőr (különösen, ha sérült) érintettek. Ezek a fertőzések fokozhatják a vérzések kialakulásának a veszélyét, különösen trombocitopénia esetén. A súlyos fertőzések kialakulása az egyik legfontosabb oka a magas halálozásnak. A fertőzéseket döntően a kórházi patogének, illetve a beteg saját baktérium flórája okozza, amely az immun védekezés hiánya miatt patogénné válhat. Alapvető fontosságú, hogy a fertőzéseket már azok kezdeti szakaszában felismerjük, ami egy károsodott immunrendszerrel rendelkező beteg esetében nem mindig könnyű. Ezért a beteg szoros megfigyelésére van szükség,

mind a fizikai tüneteket illetően (láz), mind a laboratóriumi vizsgálatok szintjén (pl C-reaktív protein szint). Szükséges lehet mintavétel a vérből, nyálkahártyákból, székletből baktérium tenyésztésre.

Lázás beteg esetén, ha az nem reagál az antibiotikum terápiára, gomba ellenes kezelést kell elkezdeni. Továbbá, potenciálisan letális sugárexpozíciót szenvedett egyénben sürgősen bélfertőtlenítő terápiát kell alkalmazni. Figyelembe véve, hogy embernél a bélnyálkahártya pusztulása 6-8 nap alatt éri el a maximumát, ezt még azelőtt meg kell tenni, mielőtt a nyálkahártya lecsupaszodna. Erre szájon át adott metronidazol vagy ciprofloxacín alkalmas. Candida fertőzés megelőzésére orális vagy parenterális fluconazol javasolt.

Egyébként, leszámítva a bél fertőtlenítését, profilaktikus antibiotikum terápia nem javasolt. Amennyiben kialakul a fertőzés, de a pontos kórokozó még nem ismert, a bakteriális tenyésztés eredményének ismeretéig széles spektrumú antibiotikumok (harmadik generációs cefalosporin vagy carbapenemek) adása javasolt. Ha herpesz simplex vírusfertőzésre van gyanú, acyclovir terápia, ha pedig cytomegalovírus fertőzésre, ganciclovir terápia javasolt. Nagyon fontos a betegek elkülönítése és steril környezet kialakítása.

Azoknál a betegeknél, akiknek összejt terápiára lesz szükségük, a bőr és a bélnyálkahártya alapos fertőtlenítése különösen fontos. Itt fel nem szívódó antibiotikumokat kell alkalmazni. Figyelni kell viszont arra, hogy a bőr és nyálkahártya sérülések miatt ezek felszívódhatnak, ezért az antibiotikumok szintjét a vérben folyamatosan nyomon kell követni.

6. Bőrsérülések kezelése

A bőr kezdeti sérüléseit gyulladás okozza, ezért helyi gyulladáscsillapító kenőcsök adása javasolt. Kiterjedt bőrfelületek kezelésére szisztémásan adott kortikoszteroid (dexamethasone) kezelés javasolt. A bőrviszketést antihisztaminokkal lehet csökkenteni. Főleg a szedatív hatással nem rendelkező antihisztaminokat kell választani. Szükséges lehet még antibiotikus kezelés, illetve véralvadásgátlók (heparin) adása.

A bőr sugársérülésének egyik késői tünete a bőrszárazság. Ezt linolsav tartalmú kenőccsel lehet kezelni. Az égő és viszkető érzéssel járó teleangiectáziákat argon lézer terápiával lehet mérsékelni. A foltokban kialakult sugárkeratózist retinoid-származékokkal (pl. 0,005 %-os tretinoin-savval) lehet kezelni.

A bőr késői fibrózisa a fokozott kollagén rostok termelődése miatt alakul ki; ha kezeletlen marad, fekélyek megjelenéséhez vezethet. Hátterében egy krónikus gyulladásos folyamat áll. A gyulladásos folyamat befolyásolására több eljárást is alkalmaznak, de egyik sem szünteti azt meg teljesen. Ilyenek a lokális és szisztémás szuperoxid diszmutáz, pentoxifilin, alfa-tokoferol és proteináz gátlók. Az γ -interferon hosszú távú szisztémás adása kis dózisban (1 évig, az elején hetente 3-szor, majd

hetente egyszer 100 μg) jó eredményeket mutat, már 6 hónap után csökkent a bőr vastagsága.

A sugárzás okozta fekélyek kezelésének egyik módja a tetrachlorodecaoxide tartalmú kötszerek alkalmazása, amelyek jelentősen gyorsítják az új felhám kialakulását. Lehet még kolloid tartalmú, illetve szemipermeabilis membránokat tartalmazó kötszereket is alkalmazni, valamint trombocita növekedési faktorokat. A súlyos, nagy kiterjedésű és spontán gyógyulási hajlamot nem mutató bőr fekélyek kezelésére újabban specializált bőrgyógyászati centrumokban csontvelői eredetű mezenchimális össejtek helyi adásával érnek el nagyon biztató eredményeket. Végül a fekélyek sebészi kezelésére bőrátültetést is alkalmaznak.

Szubsztitúciós terápia

A szubsztitúciós terápia a vér alakos elemeinek a pótlását jelenti. Mivel immunhiányos betegben a teljes vér, vagy egyéb vérkészítmények adása graft-versus-host reakciót válthat ki a donor vérben lévő fehérvérsejtek miatt, ezért ilyen esetekben ezeket el kell távolítani a vérkészítményekből. Ez történhet szűréssel, vagy besugárzással (20-30 Gy-el).

A *trombocita koncentrátumok* adása akkor javasolt, amikor a trombocita szám a perifériás vérben egy kritikus szint alá esik. Ez a szint függ a beteg állapotától és egyéb meglévő sérülésektől. Amennyiben a beteg fizikai állapota kielégítő, nincsenek vérzései és megvalósítható a folyamatos megfigyelés, ez az érték $10 \cdot 10^9/\text{l}$. Amennyiben a betegnél fokozott vérzésveszély áll fenn és/vagy nem megoldható a folyamatos megfigyelés, már $20 \cdot 10^9/\text{l}$ trombocitaszám alatt is javasolt. Egyéb traumás sérülések, különösen agyi traumák, agyödéma esetében már $50 \cdot 10^9/\text{l}$ értéknél is megfontolandó a trombocita készítmények adása.

Mivel az érett vörösvértestek élettideje hosszú, a sugárzás okozta vörösvértest pusztulás miatt kialakuló anémia nagyon ritka. Az RC3 és RC4 kategóriába sorolt betegeknél kialakulhat egy enyhe anémia az expozíciót követő 24-30-ik napon, de ennek a mértéke nem olyan, ami vörösvértest készítmények adását teszi szükségessé. Vérszegénység sugárexpozíció után inkább egy másodlagos tünet, ami a csökkent trombocita szám miatt fellépő vérzések következménye. Általában *vörösvértest készítmények* adása akkor indokolt, ha a hemoglobin koncentráció 8 g/l alá csökken. Koszorúér betegségben szenvedőknél, vagy ha fennáll az agyi perfúzió csökkenésének a veszélye, már 10 g/l hemoglobin koncentráció esetében is szükséges lehet a transzfúzió.

Granulocita transzfúzió általában nem javasolt akut sugárbetegségben. A fertőzések megelőzésére inkább az elkülönítés és az aszeptikus környezet kialakítása a javasolt.

Stimulációs (növekedési faktor) terápia

A növekedési faktorok és különböző citokinek adása tartozik ebbe a csoportba. A leggyakrabban a granulocita-makrofág kolónia stimuláló faktort (GM-CSF), illetve a granulocita kolónia stimuláló faktort (G-CSF) alkalmazzák. A két szert elsősorban daganatos betegek kezelése során mellékhatásként kialakuló súlyos csontvelő depresszió kezelésére használják és az alkalmazásuk során szerzett tapasztalatok is elsősorban innen származnak. Megfigyelték, hogy alkalmazásuk 3-6 napra rövidítette le a neutrofilek regenerációját agresszív csontvelő károsító hatással rendelkező kemoterápiás kezelés, illetve csontvelő transzplantáció után. Akut sugárbetegségben szenvedő betegek kezeléséről kevés tapasztalat áll rendelkezésre, de ezek igazolják a fent elmondottakat. A G-CSF-t (filgrastim) általában 100-200 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{nap}$ és GM-CSF-t (sargramostim) 200-400 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{nap}$ dózisban alkalmazzák vagy szubkután vagy intravénás adagolásban. Mindkét szert a sugárexpozíció követően minél hamarabb el kell kezdeni adagolni, 3 Gy egésztest dózis felett a biológiai dozimetriai adatok ismeretében azonnal, illetve ha H3 vagy H4 súlyosságú csontvelő károsodás gyanúja felmerül, még a pontos dozimetriai adatok ismerete előtt. Tizenkét évesnél fiatalabb, és 60 évesnél idősebb egyéneknél, illetve azoknál, akik a sugárexpozíció mellett egyéb traumás vagy égési sérüléseket is szenvedtek a növekedési faktorok adagolását már 2 Gy egésztest dózisonál el kell kezdeni. Adagolásukat 7-14 napig kell folytatni, amíg a neutrofilek száma stabilan $0,8 - 1 \times 10^9 /\text{l}$ felé emelkedik. Mindkét szer esetében magas a terápiás válasz, viszonylag enyhe mellékhatásokkal rendelkeznek, könnyen adagolhatóak és igen hatékonyak az immunszuppresszió miatt kialakuló fertőzések kockázatának csökkentésére. Azonkívül a granulocitákra kifejtett pozitív hatásaik mellett nem befolyásolják negatívan a többi hematopoetikus sejtvonal regenerációját. Ezeknek a kolónia stimuláló faktoroknak az alábbi hatásai vannak:

- Javítják a granulocita progenitorok (előalakok) túlélését, fokozzák azok osztódását és differenciálódását.
- Javítják a meglévő neutrofilek működését, főleg azok baktériumölő képességét.
- Hatékonyan elősegítik a monocitáknak dendritikus sejtekké való átalakulását.

Különösen fontos, hogy a GM-CSF valamennyi az elsődleges immunválaszban résztvevő sejt (mint a monociták, szöveti makrofágok, neutrofiták), mennyiségi és funkcionális regenerációját elősegíti, szemben a G-CSF-el amelyik az immunológiailag el nem kötelezett és nyugalomban lévő makrofágokra nincsen hatással. Ennek azért van jelentősége, mert az elsődleges immunválaszban az aktivált szöveti makrofágok vannak az első védelmi vonalban, ők képesek legelőször és leghatékonyabban felvenni a harcot a behatoló baktériumokkal szemben. A tüdőben lévő makrofágok aktiválására a szisztémásan adott GM-CSF nem alkalmas, mert nem hatol át az alveolokapilláris membránon, ezért javasolt, hogy a súlyos pulmonáris fertőzések kockázatának csökkentésére a szisztémásan

adott GM-CSF mellett, inhaláció formájában is adagolni kell 300-400 μg napi adagban. Az eddigi tapasztalatok azt mutatják, hogy a lokális GM-CSF terápiának még nagy dózisokban sincs mellékhatása.

A GM-CSF és G-CSF mellett egyéb citokinek adagolása is szóba jöhet, de ezekkel a klinikai tapasztalatok sokkal korlátozottabbak. Ilyen a trombopoetin, amelyik a trombociták regenerációját segíti elő, illetve az eritrociták regenerációját felgyorsító eritropoetin.

A csontvelői őssejtek transzplantációja az akut sugárbetegség esetében nem képezi a sürgősségi terápia részét. Az eddigi, korlátozott számú tapasztalatok az akut sugárbetegséget szenvedettek körében, akik csontvelő transzplantációban részesültek, meglehetősen ellentmondásosak, mivel a hosszú távú túlélés aránya alacsony. Csontvelő transzplantáció lehetőségével akkor kell számolni, ha a sugárexpozíció nagy dózisú volt (4-10 Gy egésztest expozíció) és a nagy dózisban alkalmazott növekedési faktor (G-CSF, GM-CSF) terápia hatására még 3 hét után sem indul be a csontvelő regenerációja, a neutrofilek nem kezdenek el osztódni. A csontvelő transzplantáció szükségességét mindig hematológussal kell megkonzultálni. A csontvelő transzplantációt követő rossz hosszú távú túlélés minden bizonnyal annak tulajdonítható, hogy az ilyen betegek igen jelentős sugárexpozíciót kaptak, aminek hatására kialakult a MODs, és közvetlenül ez okozta a halálukat (például a Tokai-Mura baleset két áldozatánál).

9.5. táblázat. Az akut sugárbetegségnek súlyossági csoportokba való osztályozási rendszere a neurovaszkuláris tünetek alapján.

Tünet	1. fokozat	2. fokozat	3. fokozat	4. fokozat
Neurovaszkuláris tünetek				
Hányás	Enyhe	Mérsékelt	Erős	Kínzó
Hányás	Alkalmanként (egyszer egy nap)	Időszakos (2-5 naponta)	Tartós (6-10 naponta)	Makacs (10-nél több naponta)
Étvágytalanság	Képes enni	Csökkent élelem bevitel	Minimális élelem bevitel	Parenterális táplálás
Fáradékonyság	Munkavégzésre képes	Gátolja a munkavégzésben	Az önellátásban segítségre szorul	Akadályozza a napi tevékenységeiben, önellátásra nem/alig képes
Testhőmérséklet [°C]	38 alatt	38-40	40 felett max 1 napig	40 felett több mint 1 napig
Fejfájás	Minimális	Mérsékelt	Erős	Elviselhetetlen
Vérnyomás	100/70 Hgmm felett	100/70 Hgmm alatt	90/60 Hgmm alatt	80/? Hgmm alatt
Neurológiai tünetek*	Alig észrevehető, minimális, normális tevékenység végzésére alkalmas	Könnyen észlelhető, de normális tevékenység végzésére alkalmas	Nyilvánvaló, a normális tevékenység végzését gátolja	Életveszélyes, öntudatvesztés
Kognitív tünetek	Minimális emlékezetkiesés és ítélőképességi zavar	Mérsékelt emlékezet kiesés és ítélőképességi zavar	Jelentős romlás az intellektuális teljesítményben	Teljes emlékezet kiesés, racionális gondolkodás hiánya

(Fliedner és mts , 2001 alapján, átdolgozva)

*Neurológiai tünetek: reflex működés, szemreflexek, papilláris ödéma, ájulás, zavartság, mozgás és érzékelési zavarok

9.6. táblázat. Az akut sugárbetegségnek súlyossági csoportokba való osztályozási rendszere a gasztrointesztinális és hematológiai tünetek alapján.

Tünet	1. fokozat	2. fokozat	3. fokozat	4. fokozat
<i>Gasztrointesztinális tünetek</i>				
Hasmenés				
Gyakoriság	2-3 széklet/nap	4-6 széklet/nap	7-9 széklet/nap	10 feletti széklet/nap
Állaga	Terjedelmes	Laza	Lucskos	Vizes
Nyálkásság mértéke	Időszakosan	Időszakosan, de nagy mennyiségben	Tartósan	Tartósan nagy mennyiségben
Vérzés	Okkult	Időszakos	Tartós	Masszív vérzés
Hasi fájdalmak görcsök	Minimális	Elviselhető	Erős	Elviselhetetlen
<i>Hematológiai tünetek</i>				
Limfocitaszám változások**	$1,5 \times 10^9$ /l felett	$1 - 1,5 \times 10^9$ /l	$0,5 - 1,5 \times 10^9$ /l felett	$0,5 \times 10^9$ /l alatt
Granulocitaszám változások***	2×10^9 /l felett	$1 - 2 \times 10^9$ /l felett	$0,5 - 1,5 \times 10^9$ /l felett	$0,5 \times 10^9$ /l alatt
Trombocitaszám változások****	100×10^9 /l felett	$50 - 100 \times 10^9$ /l felett	$20 - 50 \times 10^9$ /l felett	20×10^9 /l alatt
Fertőzések	Lokális, antibiotikum adagolása nem szükséges	Lokális, csak lokális antibiotikum kezelés elégséges	Szisztémás, szájon át adott antibiotikum terápia elégséges	Szepszis, intravénás antibiotikum kezelés szükséges
Vérzés	Apró foltos bőrvérzések, minimális véraláfutások, hemoglobin szint normális	Enyhe vérvesztés, hemoglobin szint csökkenése max 10 %	Masszív vérvesztés, 10-20 % hemoglobin szint csökkenés	Spontán vérzések, hemoglobin szint csökkenés 20 % felett

(Fliedner és mts , 2001 alapján, átdolgozva)

**Referencia érték: $1,5-4 \times 10^9$ /l

***Referencia érték: $4-9 \times 10^9$ /l

****Referencia érték: $140-400 \times 10^9$ /l

9.7. táblázat. Az akut sugárbetegségnek súlyossági csoportokba való osztályozási rendszere a bőrtünetek alapján.

Tünet	1. fokozat	2. fokozat	3. fokozat	4. fokozat
<i>Bőrtünetek*****</i>				
Eritéma	Minimális és átmeneti	Mérsékelt, elkülönült foltok a teljes bőrfelület 10 %-nál kisebb felületen	Jelentős, elkülönült vagy összefüggő foltok a teljes bőrfelület 10-40 %-át érinti	Súlyos, elkülönült vagy összefüggő foltok a teljes bőrfelület 40 %-nál nagyobb felületen
Viszketés fájdalom	Viszketés	Enyhe és időszakos fájdalom	Mérsékelt, de folyamatos fájdalom	Súlyos és folyamatos fájdalom
Duzzanat ödéma	Jelen van, de szubjektív tüneteket nem okoz	Feszülő érzéssel társul	Funkciózavar kialakulhat	Teljes funkciókiésés
Hólyagképződés	Ritka, steril folyadékkal teli	Ritka, véres	Nagy hólyagok steril folyadékkal	Vérrel telt nagy hólyagok
Hámlás	Nincs	Foltos, száraz	Foltos, nedves	Összefüggő, nedves
Fekély nekrozis	Csak a felhámra korlátozódik	Irhát is érinti	Bőr alatti rétegekre is kiterjed	Izmokat/csontokat is érint
Szőrzetvesztés	Ritkás, nem szembetűnő	Foltos, látható	Teljes, nagy valószínűséggel visszafordítható	Teljes, nagy valószínűséggel visszafordíthatatlan
Köröm elvesztése	Nincs	Részleges	Részleges	Teljes

(Fliedner és mts , 2001 alapján, átdolgozva)

*****A bőrszindróma súlyosságának megítélésében elengedhetetlen, hogy a tünetek súlyossága mellett az érintett bőrfelület nagyságát is figyelembe vegyük.

Irodalomjegyzék

- [1] Aszódi A, Sükösd Cs, Szatmáry Z: Nukleáris baleset Tokai Murában. Fizikai Szemle, 11. 1999.
- [2] Diagnosis and treatment of radiationinjuries. SafetyReports Series No. 2. IAEA, Vienna, 1998.
- [3] Dörr H, Meineke W: Acute radiation syndrome caused by accidental radiation exposure – therapeutic principles. BMC Medicine, 9:p126. 2011.
- [4] Flidner TM, Friesecke I, Beyrer K editors: Medical Management of Radiation Accidents – Manual on the Acute Radiation Syndrome. British Institute of Radiology, London, 2001.
- [5] Hall EJ, Giaccia AJ (editors): Radiobiology for the Radiobiologist. Sixth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006,
- [6] Heslet L, Bay C, Nepper-Christensen S: Acute radiation syndrome (ARS) – treatment of the reduced host defense. International Journal of General Medicine, 5:p105. 2012.
- [7] Hirama T, Tanosaki S, Kandatsu S és mts.: Initial management of patients severely irradiated in the Tokai-Mura criticality accident. The British Journal of Radiology, 76:p246. 2003.
- [8] Turai I, Veress K, Günalp B és mts.: Medical response to radiation incidents and radionuclear threats. BMJ. 328:p568. 2001.
- [9] Waselenko JK, MacVittie TJ, Blakely WF és mts.: Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the strategic national stockpile radiation working group. Annals of Internal Medicine, 140:p1037. 2004.
- [10] Williams JP, McBride WH: After the bombdrops: A new look at radiation-induced multiple organ dysfunction syndrome (MODS). International Journal of Radiation Biology, 87:p851. 2011.

10. fejezet

A sugárhatásra kialakuló daganatok epidemiológiája, kialakulási mechanizmusa

Sáfrány Géza és Lumniczky Katalin

Az első fejezetben már említettük, hogy az ionizáló sugárzás rákkeltő hatására vonatkozó első megfigyelések a röntgensugárzás 1895-ben történt felfedezése után igen rövid időn belül jelentkeztek. Már 1902-ben leírták az első, ionizáló sugárzás okozta bőrdaganatot, majd megjelentek a sugárzás okozta leukémiák is. Ugyancsak említettük, hogy a daganatok az ionizáló sugárzás sztochasztikus hatásának következtében alakulnak ki, és mivel a sztochasztikus hatásoknak nincs küszöbdózisa, ezért a legjelentéktelenebb sugár-expozíció is, bár igen alacsony eséllyel, de vezethet daganatok kialakulásához. Az ionizáló sugárzás daganatkeltő hatásának ismerete alapvető fontosságú a daganatos megbetegedések sugárterápiájával foglalkozó szakemberek számára. Tisztában kell lenni azzal, hogy amennyiben a sugárterápia segítségével sikerül egy daganatos beteget meggyógyítanunk, mindig számolnunk kell azzal a lehetőséggel, hogy a sugármező által befogott területen másodlagos, sugárzás indukálta daganatok alakulhatnak ki. Emiatt a sugárterápián átesett betegeket életük végéig nyomon kell követni. Ma a radiológiai diagnosztikában egyre terjednek a viszonylag magas sugárexpozícióval járó eljárások, mint a computed tomográfia (CT), nukleáris medicina és PET vizsgálatok. Egyre növekvő számú publikáció utal arra, hogy hosszú távon ezen eljárások is hozzájárulhatnak daganatok kialakulásához.

A sugárzás rákkeltő hatásának és a sugárdózisnak a viszonyára *in vitro* vizsgálatokból, állatkísérletes adatokból, valamint humán epidemiológiai megfigyelésekből következtethetünk. *In vitro* és állatkísérletes vizsgálatokra azért van szükségünk, mert az epidemiológiai felméréseket nehezíti, hogy sugárexpozíciót követően a daganatok gyakran csak évek, évtizedek múlva alakulnak ki. Mindazonáltal a különböző sugársérült emberi populációk

epidemiológiai megfigyelései szolgáltatják a sugárzás daganatkeltő hatására vonatkozó legértékesebb adatokat. Az epidemiológiai vizsgálatok bizonyították, hogy az ionizáló sugárzás általános rákkeltő környezeti ágens, minden szövetben és minden életkorban képes daganatot okozni. Az is nyilvánvalóvá vált, hogy ugyanazok a daganattípusok alakulnak ki ionizáló sugárzás hatására, mint amelyek spontán módon is létrejönnek. Ez azt jelenti, hogy az ionizáló sugárzásnak — a kémiai és egyéb karcinogénekkal ellentétben — nincs célszövege, a szervezet minden egyes sejtje célpontul szolgálhat, a hatás csak a sugárdózistól és a sugár minőségétől függ.

Az epidemiológiai megfigyelések általában olyan populációkat követnek nyomon, amelyek tagjait rövid idő alatt viszonylag nagydózisú sugárexpozíció érte. Ilyenkor az expozíció háborús esemény, munkahelyi baleset, illetve orvosi sugárterápia következtében történhet. Szerencsére, az első két eset meglehetősen ritka. Az utóbbi expozíció pedig, a remélt terápiás hatás miatt elkerülhetetlen. A közvéleményt azonban sokkal jobban érdekli, hogy mik a következményei egy alacsony dózisú, alacsony dózisteljesítményű, az évek során lassan felhalmozódó sugárexpozíciónak. Ilyen sugárexpozíció bekövetkezhet a sugárveszélyes munkahelyen dolgozóknál, valamint orvosi vizsgálatok és ipari, környezeti forrásból származó sugárterhelés következtében. A sugárzás okozta daganatok kialakulására, mint azt említettük az általánosan elfogadott modell a lineáris küszöbdózis nélküli (Linear – Mo Treshold, LNT) összefüggés. E modell szerint már egyetlen, alacsony energiájú és intenzitású sugárforrásból származó részecske is elegendő lehet arra, hogy sugárzás gerjesztette daganatot okozzon az exponált személyben. A következőkben áttekintjük a sugárzás daganatkeltő hatására vonatkozóan rendelkezésre álló információkat, és megnézzük az LNT modell érvényességét.

10.1. Az ionizáló sugárzás daganatkeltő hatására vonatkozó epidemiológiai megfigyelések

10.1.1. A hirosimai és nagaszakii atomtámadás következményei

Szolid tumorok és leukémiák kialakulás az atomtámadás túlélőiben

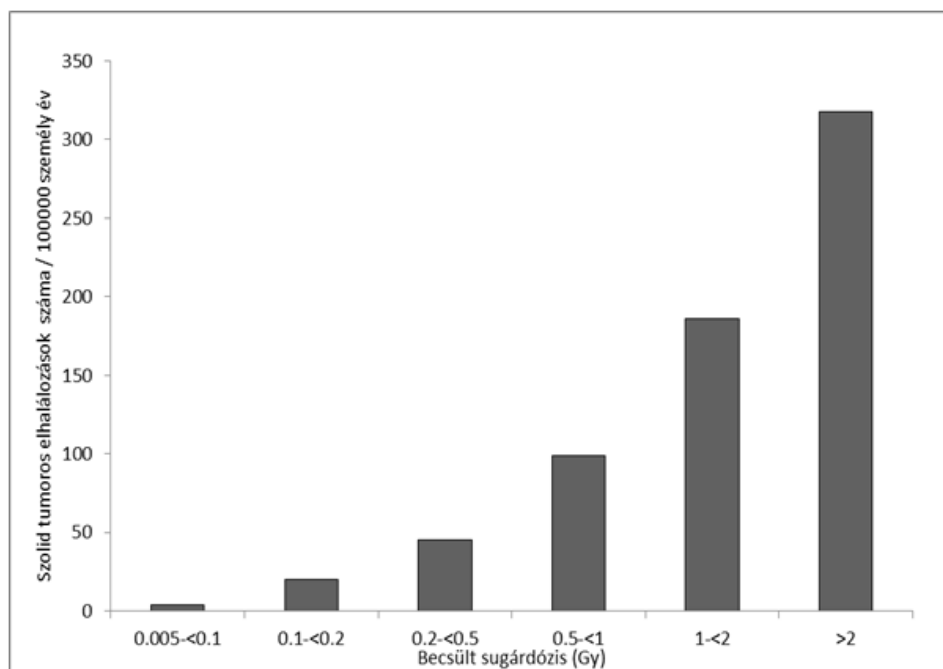
A sugárzás gerjesztette daganatok előfordulására vonatkozó legértékesebb adatok a hirosimai és nagaszakii atomtámadás túlélőinek a megfigyeléséből származnak. Mielőtt e csoport daganat elhalálzási adatait ismertetnénk, szeretnénk tisztázni néhány epidemiológiai fogalmat, amelyek szükségesek a későbbiek megértéséhez. Az epidemiológiai vizsgálatok során az abszolút kockázat (AK) megmutatja egy adott megbetegedés számát, vagy annak arányát az adott populációban egy bizonyos időszak alatt. A sugár-epidemiológiai vizsgálatok során az AK-t igen gyakran 10000, vagy 100000 személyév-re, esetleg 10000, vagy 100000 személyév per Gy-re vonatkoztatják. A többlet kockázat (TK) egy megbetegedés valamilyen külső ok, pl. esetünkben a sugár expozíció követke-

tében kialakult megnövekedett gyakoriságára utal. A többlet kockázatot több tényező, pl. életkor az expozíció bekövetkeztekor, illetve az azóta eltelt idő jelentősen befolyásolhatja. A többlet abszolút kockázat az exponált és a kontroll populáció AK értékeinek a különbsége. A relatív kockázat (RK) megmutatja, hogy hányszor nagyobb az exponáltak megbetegedési, vagy elhalálozási kockázata a nem exponáltakhoz viszonyítva. A többlet relatív kockázatot (TRK) úgy kapjuk meg, hogy az RK-ból kivonunk 1-et.

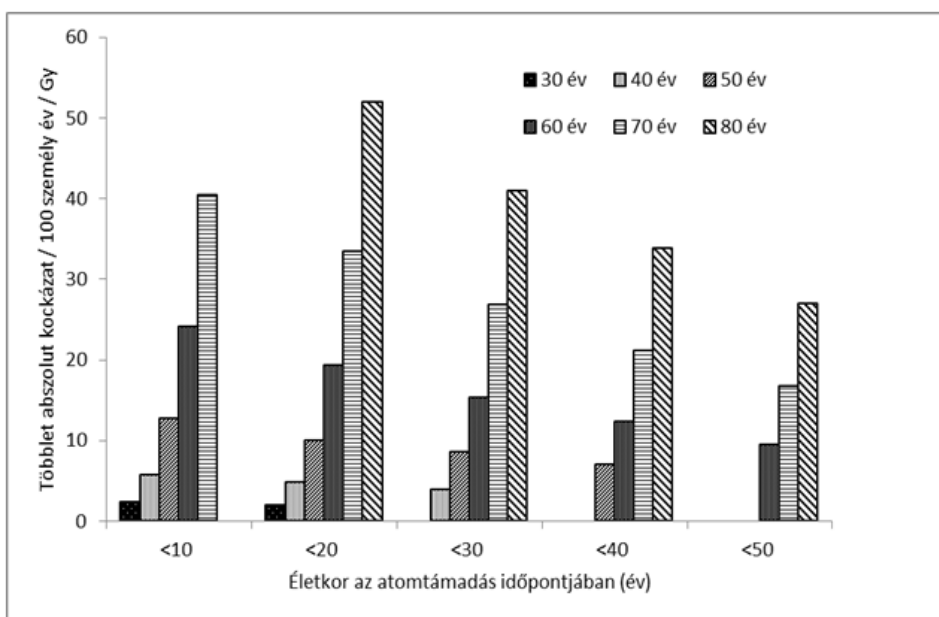
A hirosimai és nagaszaki, túlélők jelentős részét, összesen 86611 személyt 1950-től napjainkig követik az egészségügyi következmények felmérésére. Az egyes személyek által elszenvedett sugárdózist abból becsülik, hogy az illető milyen távol tartózkodott a robbanás epicentrumától, illetve hogy milyen árnyékoló hatással kell számolni. A sugársérült populációból 38509 személy kevesebb, mint 5 mSv expozícióban részesült. Ezt a csoportot belső kontrollként használják. Az exponáltak közül 29961 személy 5-100 mSv, 5974-en 100-200 mSv, 6356-en 200-500 mSv, 3424-en 500-1000 mSv és 1763-an 1-2 Sv és 624 személy pedig több mint 2 Sv expozíciót szenvedett el. A nagyobb dózistartományokban azért vannak ilyen kevesen, mert az ekkora expozíciót elszenvedett személyek a háborús körülmények között, lényegében kezelési lehetőségek nélkül meghaltak.

Az epidemiológiai vizsgálat során a daganatokat első megközelítésben két csoportba, az ún. *szolid tumorok* és a *leukémiás megbetegedések* csoportjába sorolják. A szolid tumorok csoportjába gyakorlatilag minden nem-leukémiás esetet besorolnak. Az elmúlt évben, 2012-ben publikálták Ozasa és munkatársai a 1950-től 2003-ig terjedő megfigyelési időszak szolid tumorok mortalitására (elhalálozás) vonatkozó adatait. A 2003-ig tartó megfigyelési periódus alatt 10929 elhalálozás fordult elő szolid tumor következtében a vizsgált populációban. Ez 527-tel több, mint ami a megfelelő kontroll populáció adataiból várható lenne, vagyis az összes daganatszámom belül a daganatos elhalálozások kb. 4,8%-a következett be a sugárexpozíció miatt. A sugárhatásra kialakult daganatos elhalálozások számát az elszenvedett sugárdózis függvényében vizsgálva egyértelmű dózis-függés figyelhető meg (10.1. ábra). A sugárhatásra kialakult daganatos elhalálozások számát, és a daganatos elhalálozás relatív kockázatát jelentősen befolyásolja az expozíciókori életkor és az azóta eltelt időtartam is. Egyértelműen megállapítható, hogy fiatalabb korban elszenvedett sugárexpozíció esetén jóval nagyobb a többlet relatív kockázat, vagyis a daganat-kialakulás esélye, mint idősebb kori sugársérülés bekövetkeztekor. Egyértelműen megállapítható tehát, hogy a fiatalabb személyek, és különösen a gyermekek sokkal érzékenyebbek a sugárzás indukálta daganatok kialakulása szempontjából, mint az idősebbek. Ahogy távolodunk időben a sugársérülés időpontjától, a sugárzás indukálta daganatok kialakulásának az esélye csökken, vagyis a többlet relatív kockázat alacsonyabb lesz. Ez nem jelenti azonban azt, hogy az idővel csökken a sugárhatásra kialakuló szolid tumorok száma. Éppen ellenkezőleg, ahogy távolodunk az időben a sugársérülés időpontjától minden korosztály esetén nő a többlet abszolút kockázat, vagyis a sugárhatásra kialakult daganatok száma (10.2. ábra). Ma tehát több sugárzás indukálta daganat keletkezik a hirosimai, nagaszaki populációban, mint az atomtámadás után 10, vagy akár 20 évvel. A látszólagos ellentmondás hátterében az áll, hogy jöllehet a

sugárzás indukálta daganatok száma folyamatosan nő az életkor előrehaladtával, de az összes daganatszámokon belül kisebb lesz a sugárzás hatására kialakuló daganatok aránya mivel az idősödő életkorral jobban nő a spontán daganatok száma.



10.1. ábra. Sugárzás hatására bekövetkezett szolid tumoros elhalálozás dózis függése. Az ábrát Ozasa és munkatársai (2012) adatainak felhasználásával készítettük.



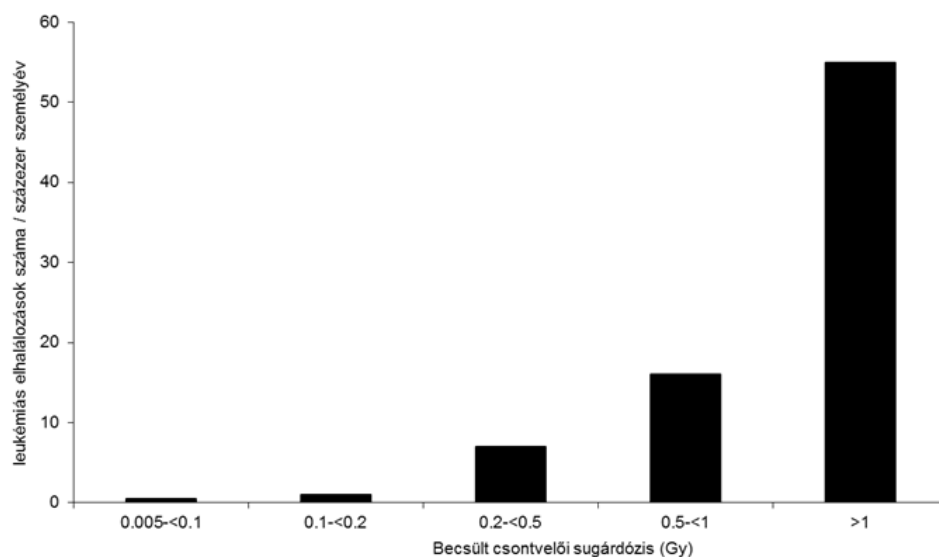
10.2. ábra. A szolid tumoros elhalálozás többlet abszolút kockázatának alakulása az expozíciókori életkor és az azóta eltelt idő függvényében. Az oszlopok az elért életkornak megfelelően mutatják a többlet relatív kockázatot. Az ábrát Ozasa és munkatársai (2012) adatainak felhasználásával készítettük.

Ha a szolid tumorokat különböző daganat típusokra lebontjuk, akkor azt látjuk, hogy különösen magas a sugárzás okozta vesemedence és uréter, női emlőrák, egyéb emésztőrendszeri, húgyhólyag, ovárium, tüdő, vastagbél, nyelöcső, epehólyag, máj és gyomor daganatok kialakulásának többlet relatív kockázata. Végbél, hasnyálmirigy, méh, prosztata és vese-parenchima daganatok esetében a kockázat növekedés nem volt jelentős. Az is megfigyelhető, hogy nőknél a többlet relatív kockázati értékek közel kétszer akkora, mint férfiak esetében.

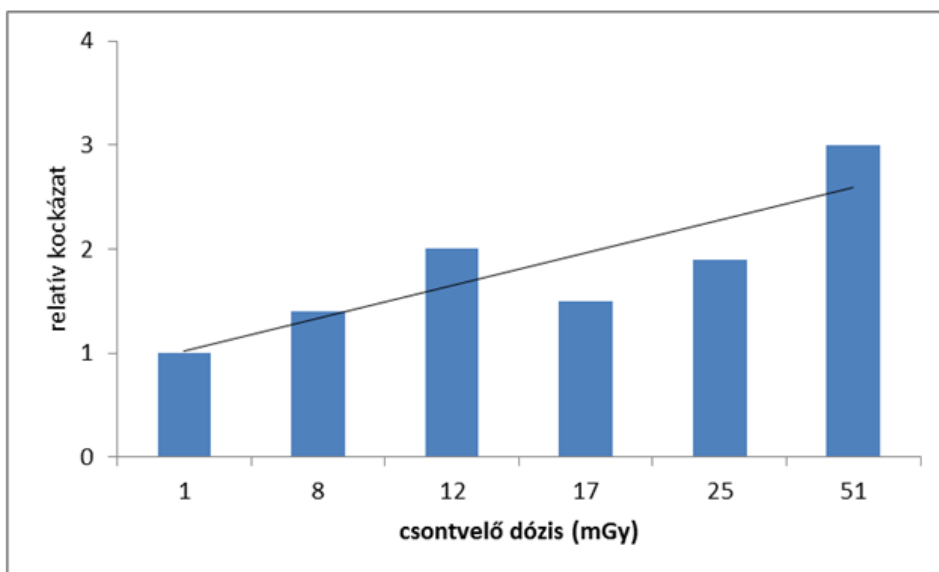
Ozasa és munkatársainak talán legfontosabb új megfigyelése a kis dózisok daganatkeltező hatására vonatkozik. Az adatok a teljes dózistartományra vonatkozóan teljes mértékben alátámasztják a lineáris-küszöbdózis nélküli (LNT) kockázati modell érvényességét, és azt, hogy a sugárzás okozta daganat kialakulás küszöbdózisa 0 Gy. Érdekes módon, ha a kis dózis-tartományokban (<100 mGy) külön elemezzük az 1 Gy dózistra számolt többlet relatív kockázatot, az még nagyobb is annál, mint ami az LNT modelltől következne.

Sugárhatásra viszonylag gyakran alakulnak ki leukémiák, ezért a leukémiás elhalálozások alakulását a szolid tumoroktól elkülönülten tanulmányozzák. A leukémiás elhalálozások vonatkozásában a legfrissebb adatok az 1950-2000. közötti időtartamra állnak rendelkezésre (Richardson és munkatársai, 2009). A teljes megfigyelt hirosimai és na-

gaszakii populációban az összes daganaton belül kb. 11 % volt a hematológiai eredetű daganatok (leukémia, limfoma, mieloma multiplex) aránya. Érdekes, hogy a vérképző rendszeri daganatok közül sugárhatásra gyakorlatilag csak leukémiák alakultak ki, a sugárzás nem növelte meg szignifikánsan a limfomák és mielomák előfordulását. A sugárzás indukálta leukémiák gyakorisága dóziszfüggő (10.3. ábra). A szolid tumorok hosszú latencia idejével szemben a sugárzás gerjesztette leukémiák gyakran már néhány évvel az expozíció után megjelennek, és mivel a hirosimai, nagaszakii populáció követését csak 1950 októberében indították, ezért a leukémiás halálozások egy részét valószínűleg már nem észlelték, nem tudták figyelembe venni az epidemiológiai vizsgálatok során. A leukémiák 6–7 évvel a sugársérülést követően érték el maximális számukat, majd előfordulásuk csökkent (10.4. ábra).



10.3. ábra. Sugárzás hatására bekövetkezett leukémiás elhalálozás dózis függése. Az ábrát Pierce és munkatársai (1996), valamint Richardson és munkatársai (2009) adatainak felhasználásával készítettük.



10.4. ábra. A leukémiás elhalálozás többlet relatív kockázatának alakulása az expozíciókori életkor és az azóta eltelt idő függvényében. Az oszlopok az expozíció óta eltelt időnek megfelelően mutatják a többlet relatív kockázatot. Az ábrát Richardson és munkatársai (2009) adatainak felhasználásával készítettük.

A szolid tumorokhoz hasonlóan a sugárzás okozta leukémiák kialakulásának a kockázata is jelentősen nagyobb fiatal korban elszenvedett expozíció esetén. Érdekes módon a hirosimai és nagaszaki adatok arra utalnak, hogy a kialakult leukémiák túlnyomó többsége mieloid típusú. Ez ellentmond annak az általános megfigyelésnek, hogy az ionizáló sugárzás a spontán módon kialakuló daganatok gyakoriságát növeli meg. A spontán leukémia kialakulásról azt kell tudnunk, hogy idősebb életkorban általában mieloid leukémiák alakulnak ki, míg fiatal gyerekek esetében a leggyakoribb leukémia típus az akut limfoblasztikus leukémia (ALL). Az, hogy a hirosimai és nagaszaki gyerekeknél kisszámú ALL-t figyeltek meg, felveti annak a lehetőségét, hogy a gyerekkori leukémiák egy része még a megfigyelés 1950-es kezdete előtt kialakult, és elhalálozáshoz vezetett, illetve az sem zárható ki, hogy a korai időszakban több leukémiás esetet tévesen diagnosztizáltak.

Nem-daganatos megbetegedések kialakulása az atomtámadás túlélőiben

A hirosimai és nagaszaki túlélők legújabb epidemiológiai adatai egyértelműen bizonyítják, hogy jelentősen megnőtt a nem-daganatos eredetű, vérképző-, keringési- és légzőrendszeri megbetegedések gyakorisága is. A teljes populációban összesen 35685 elhalálozás fordult elő nem-daganatos megbetegedések következtében, ebből a számítások szerint 353 esetben játszott szerepet a sugárexpozíció. A nem-daganatos megbetegedések kialakulásának kockázata dózis-függő.

10.1.2. A daganat kialakulás kockázatának becslése sugárexpozíciót követően

Az egésztest besugárzás következtében kialakuló daganatkeletkezés dóziszfüggésére nagyrészt a hirosimai és a nagaszaki epidemiológiai adatokból, valamint állatkísérletes eredményekből következtethetünk. Általánosságban azt mondhatjuk, hogyha 1 Sv egésztest expozíció ér 100 személyt, akkor közülük nagyjából 5 személyben fejlődik ki sugárzás okozta rosszindulatú daganat, egyben jó indulatú daganat és egy személyben pedig valamilyen öröklődő genetikai megbetegedés. A rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata 1 Sv egésztest sugárexpozíció esetén tehát $5 \cdot 10^{-2}$. A sugárzás daganatkeltő hatására vonatkozóan jelenleg a lineáris küszöbdózis nélküli modellt fogadjuk el. Ennek figyelembe vételével, ha 1 Sv sugárexpozíció hatására $5 \cdot 10^{-2}$ daganat alakul ki, akkor 1 mSv expozíció esetén a daganatok kialakulásának kockázata $5 \cdot 10^{-5}$, vagyis százezer 1 mSv sugárexpozíciót elszenvedett személy közül 5-ben alakulhat ki sugárzás indukálta rosszindulatú daganat. Ezt az igen alacsony kockázatot annak függvényében kell értékelnünk, hogy a spontán daganatok kialakulásának kockázata kb. 20-25 %, vagyis élete során egy 100000-es populációban 20-25000 spontán daganat alakul ki. A kockázat értékelés során azt is tudnunk kell, hogy ma Magyarországon a lakosság évente 2-3 mSv sugárexpozíciót szenved el természetes háttérsugárzásból. Mesterséges sugárforrásokból eredő expozíció esetén a lakosság éves dóziskorlátja 1 mSv, nem beleértve az orvosi sugárforrásokból eredő expozíciót. Utóbbiakra nincs dózis korlát, mivel úgy gondoljuk, hogy ilyen beavatkozást mindig csak az érintett személy javára végeznek el.

10.1.3. A csernobili baleset következményei

Szolid tumorok és leukémiák kialakulásának kockázata

A csernobili reaktorbaleset emberi hiba miatt 1986. április 26-án következett be. A túlhevülés miatt létrejött reaktor robbanás során több radionuklid is kiszabadult a környezetbe, közülük az egészségügyi hatások szempontjából a 8 napos felezési idejű jód-131 és a 30 év felezési idejű cézium-137 a legjelentősebbek. A jód-131 az emberi szervezetbe kerülve a pajzsmirigyben halmozódik fel, és ott okoz károsodásokat. A környezetbe lerakódó cézium-137-ből eredő sugárzás károsító hatásaival hosszú távon kell számolni.

A baleset során történeteket, valamint a várható következményeket újabban az UNSCEAR 2008-as jelentése foglalta össze. A baleset következtében potenciálisan érintett populációt az elszenvedett sugárdózistól és a kockázattól függően több csoportba sorolhatjuk:

1. a baleset kialakulásakor az erőműben dolgozók, tűzoltók, akik a vészhelyzeti balesetelhárító munkában vettek részt. Ebbe a csoportba 1057 személy tartozik.

2. Az ún. késői elhárítók (liquidátorok) kb. 530000-es csoportja, akik 1986-1990 között távolították el, gyűjtötték össze az erőmű területén és a környező régióban a jelentős radioaktív szennyezést, végezték a dekontaminációt.
3. Az erőmű súlyosan sugárszennyezett környezetéből a baleset után rövid időn belül kitelepítettek kb. 115000 fős populációja. Ezek az emberek az érintett terület súlyos szennyezettsége miatt sohasem költözhetnek vissza korábbi otthonaikba.
4. Ukrajnában, Belorussziában és Oroszországban jelenleg mintegy 270 ezer ember él jelentősen (a talaj cézium-137 koncentráció $> 555 \text{ kBq/m}^2$)
5. mintegy 6,4-6,8 millió pedig enyhén sugárszennyezett területen (a talaj cézium-137 koncentráció $\sim 37 - 555 \text{ kBq/m}^2$).

A robbanás következtében elszenvedett sérülések miatt egy személy azonnal, egy pedig néhány napon belül meghalt. Az azonnali baleset-elhárításban résztvevők közül 134 személyben különböző súlyosságú akut sugárbetegség alakult ki, az általuk elszenvedett sugárdózis a 0,8-16 Gy tartományba esett. Az akut sugársérültek túlélési esélyeit jelentősen rontotta, hogy az igen nagy bőrdózisok miatt súlyos égési tünetek is kialakultak. Az akut sugárbetegség következtében 28-an haltak meg a balesetet követő néhány hónapon belül. A sugárbetegséget túlélők közül 2006-ig további 19 személy hunyt el. A halálokok meglehetősen széleskörűek, a leukémiás és szív-érrendszeri megbetegedések háttérben nagy valószínűséggel az elszenvedett sugárexpozíció áll. Más esetekben, pl. máj cirrózis, tüdő gangréna, tuberkulózis valószínűleg egyéb kialakulási okot kell keresnünk.

A késői elhárítók több mint 500000 fős csapata jelentős részben sorkatonákból állt, és viszonylag kontrollált körülmények között dolgoztak. Ez esetükben azt jelentette, hogy korlátozták az erősen sugárszennyezett területen való tartózkodás idejét. A késői elhárítók egy része személyi dózismérőt is viselt, ebből megállapítható az általuk, illetve a hasonló körülmények között dolgozók sugárterhelése. A késői elhárítók átlagosan 120 mSv effektív sugárdózist kaptak, az egyéni szórás a 20 – 1000 mSv tartományba esik. A késői liquidátorok rendelkezésre álló epidemiológiai adatai nem egyértelműek. Egyes megfigyelések szerint megnőtt a leukémiás megbetegedések gyakorisága, és vannak arra utaló jelek is, hogy a szolid tumorok gyakorisága is fokozódhat, de egyértelmű bizonyítékokkal jelenleg nem rendelkezünk. A várható daganatos kockázatot a lineáris küszöbdózis nélküli modell segítségével becsülhetjük. A becslések szerint a késői elhárítók egy 200000 fős csoportjában 95 éves várható élettartammal és 100 mSv átlagos sugárexpozícióval számolva nagyjából 41500 személy fog szolid tumor kialakulása miatt elhalálozni. A 41500 daganatos megbetegedésből kb. 2000 lesz, ami a sugárexpozíció miatt fog kialakulni. A sugárzás okozta leukémiák kialakulási kockázata lényegesen nagyobb. A csoportban várhatóan nagyjából 1000-en fognak leukémiában elhunyni, ebből 200 leukémiás eset kialakulása várható az elszenvedett sugársérülés következtében.

A baleset után a csernobili erőmű közelében lévő, az erőmű dolgozóinak, illetve családtagjainak otthont adó Pripjaty városát, valamint néhány közeli kisebb települést a jelentős sugárszennyezés miatt ki kellett telepíteni. Az érintett közel 120 ezer ember személyenként 10-30 mSv többlet sugárexpozíciót kapott a baleset következtében. Jelenleg nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a kitelepítettek populációjában megnőtt volna a szolid tumorok (kivéve a pajzsmirigy daganatok, ld. később) és a leukémiák gyakorisága. 95 éves várható életkort figyelembe véve ebben a populációban közel 23000 szolid tumoros és 500 leukémiás elhalálozás várható, ebből 150, illetve 10 eset lesz a sugárexpozíciónak tulajdonítható.

A jelentősen sugárszennyezett területen élő kb. 270000 személy élete végéig nagyjából 50 mSv többlet sugárexpozíciót szenved el, ami hozzáadódik az évi 2-3 mSv természetes háttérsugárzásból eredő expozícióhoz. Ebben a populációban várhatóan 45000 szolid tumoros és 1100 leukémiás elhalálozás következik be, amelyből 1500, illetve 100 lesz a sugár expozíciónak tulajdonítható. Jelenleg közel 6 millió 400 ezer ember él kisebb mértékben sugárszennyezett területen Ukrajnában, Fehéroroszországban és Oroszországban. Ezek az emberek átlagosan 9 mSv többlet-expozícióban részesülnek életük végéig. Jelenleg nincs arra utaló bizonyíték, hogy ebben a populációban gyakoribbak lennének a daganatok. Életük végéig várhatóan 800000-en, illetve 24000-en hunynak el szolid tumorban és leukémiában, amely elhalálozásból 4600, illetve 370 lesz tulajdonítható a sugárexpozíciónak.

A fenti számításokból látható, hogy a csernobili sugárbaeset hosszú távú következményei a populáció szintjén nem jelentősek. Ez nyilvánvalóan nem vigasztalja azon személyeket, akikben a sugárexpozíció következtében daganat alakul ki. A problémát az okozza, hogy jelenleg semmilyen módszerrel nem tudjuk a sugárzás okozta, illetve a spontán daganatokat egymástól elkülöníteni, így nyilvánvalóan azt sem tudjuk megmondani, hogy az exponált személyek közül kiben alakult ki spontán, kiben pedig sugárzás indukálta daganat.

Pajzsmirigy daganatok kialakulásának kockázata a sugárszennyezett területen élőkben

Van egy daganattípus, mégpedig a rosszindulatú pajzsmirigy daganatok, amelyek gyakorisága jelentősen megnőtt a csernobili baleset következtében. A reaktor robbanás során kiszabaduló jód-131 izotópot a kontaminált területen élők pajzsmirigye felvette és ez pajzsmirigy daganatok dózis-függő kialakulásához vezetett. A pajzsmirigy daganatok kialakulása elsősorban azt a populációt érinti, amely a baleset időpontjában 29 évesnél fiatalabb volt. A 0-9 éves korosztály esetében a pajzsmirigy-tumor gyakoriság a baleset után rövid időn belül megugrott, 1993-ban érte el a pajzsmirigy-tumor előfordulás a maximumát (60-80 eset per 1 millió lakos), majd ezt követően 1997-ig gyakorlatilag visszaállt a kontroll szintre. A 10-19 éves korosztály esetében a pajzsmirigy-rák előfordulás lassabban emelkedett, maximumát 1996-2003 között érte el (~120 eset per 1 millió

lakos), azóta a gyakoriság csökken. A 20-29 éves korosztálynál a 2003. évig (újabb adatok nem állnak rendelkezésre) lassan növekvő gyakoriságot látunk (~170 pajzsmirigyrák per 1 millió lakos).

A pajzsmirigy-tumorok kialakulása kapcsán feltétlenül meg kell említeni, hogy nem elhalálozási, hanem megbetegedési adatokról van szó. A pajzsmirigy daganatok jól kezelhetők, így gyakorlatilag csak minimális számú haláleset fordult elő.

10.2. Daganat kialakulás kockázata nukleáris létesítményekben dolgozóknál

Sugaras munkahelyen dolgozók esetében krónikus, kis dózisu sugárexpozícióval kell számolnunk. Az atomerőműi dolgozók nyomon követése kiválóan alkalmas a kis dózisu, krónikus sugárexpozíció hosszú távú következményeinek felmérésére, mivel az elszennyezett sugárexpozíciót folyamatosan követik, és a rendszeres orvosi vizsgálatok eredményei is rendelkezésre állnak. Több olyan epidemiológiai vizsgálat eredménye is elérhető, amelyek nemzetközi szinten koordinált programok adatait publikálták. Azt kell, hogy mondjuk, hogy a különböző szerzőktől eredő publikációk megegyeznek abban, hogy a nukleáris munkahelyen dolgozóknál kis mértékben megnő a szolid tumorok és a leukémia kialakulásának a kockázata. Az alábbiakban egy Cardis és munkatársai által 2005-ben publikált közleményt ismertetünk részletesen, mivel a 15 ország nukleáris létesítményeire kiterjedő vizsgálat a paksi atomerőmű munkatársainak epidemiológiai adatait is magába foglalja. A tanulmány 407391 munkavállalóra terjedt ki, közülük a feldolgozott időszak alatt összesen 24158-an haltak meg, 196-an leukémiában, 6519-en szolid tumorban. A dolgozók átlagosan 19,4 mSv kumulatív sugárexpozíciót szenvedtek el munkájuk során, több mint 90 %-uk kevesebb, mint 50 mSv, 0,1 %-uk pedig több mint 500 mSv kumulatív dózist kapott. Az 1 Sv sugárdózisa vonatkoztatott többlet relatív kockázat 0,87-nek bizonyult szolid tumorok és 1,93-nak leukémiák esetében. Utóbbi esetben nem vették figyelembe a krónikus limfoid leukémiákat, mivel a korábbi publikációk szerint ezek nem alakulnak ki sugárhatásra. Érdekes módon szolid tumorok esetében a többlet relatív kockázat magasabbnak bizonyult annál, mint amit a hirosimai és nagaszaki túlélőknél (0,32) találtak. A számítások szerint a 100 mSv dózisa vonatkoztatott relatív kockázat 1,1 és 1,19 volt szolid tumorok és leukémiák esetében. Az adatok alapján készített becslés szerint 100 mSv kumulatív expozíció esetén (sugaras munkavállalók esetén a dózis korlát 100 mSv / 5 év) a szolid tumoros halálozások ~ 6%-át, a leukémiás halálozásoknak pedig ~ 19%-át okozná a sugárexpozíció. Megjegyzendő, hogy a tanulmányban szereplő 407391 munkavállaló közül kevesebb, mint 5 %-uk szenvedett el teljes karrierje alatt 100 mSv-et meghaladó expozíciót. A becslések szerint az atomerőműi dolgozóknál kialakult daganatok mintegy 1-2 %-áért lehet felelős a sugárexpozíció.

10.3. Az orvosi sugárexpozíciók kockázata

A frakcionált sugárterápia mellékhatásaként, nagy dózisok hatására kialakuló, sugárzás indukálta másodlagos daganatok kialakulásának a kockázata nem kérdéses. Nyilvánvaló azonban, hogy ezt az árat a daganatos beteg gyógyulása érdekében meg kell fizetni. Nehezebb kérdés azonban, hogy a nagyságrendekkel kisebb sugárexpozícióval járó diagnosztikus sugaras eljárások esetén kell-e a daganat-kialakulás megnövekedett kockázatával számolnunk? A diagnosztikus sugaras eljárások közül az alábbiakban, fontosságuk miatt két eljárást szeretnénk kiemelni. Az egyik a mammográfiás vizsgálatok, a másik pedig a komputer tomográfiás vizsgálatok lehetséges egészségügyi kockázatai.

10.3.1. A mammográfiás vizsgálatok lehetséges kockázatai

A hirosimai és nagaszaki túlélők epidemiológiai vizsgálatai arra hívják fel a figyelmet, hogy a daganat-kialakulás szempontjából az emlő igen sugárérzékeny szerv, a nagy dózisú sugárexpozíció egyértelműen jelentős mértékben emeli az emlőrák kialakulásának kockázatát. A kérdés az, hogy a kisdózisú ismételt sugárexpozíciónak milyen következményei lehetnek? Az ismételt sugárexpozíciók emlődaganatokat okozó hatására leginkább olyan epidemiológiai adatokból nyerhetünk információt, amelyek nagyszámú tüdő átvilágításos vizsgálaton átesett populáció daganat-gyakorisági adatait elemzik. Az elmúlt évszázad elején, közepén világszerte jelentős volt a tüdő tuberkulózisos megbetegedések gyakorisága. Megfelelő antibiotikus kezelési eljárások hiányában a betegeket gyakran úgy kezelték, hogy a fertőzött tüdőlebenyt légmell létrehozásával időlegesen összeesésre kényszerítették. A betegek állapotát ezt követően rendszeres mellkas átvilágítással követték. Hrubec és munkatársai 1989-ben publikálták egy olyan epidemiológiai vizsgálat eredményét, amelyben 1742 az amerikai Massachusetts államban 1930-1956 között kezelt tuberkulózisos beteg adatait elemezték. A betegek közül 1044 esetben alkalmazták a tüdő-kollapszust és a gyakori mellkas átvilágítást a kezelés során, míg a maradék 698 beteg esetében más kezelési eljárást követtek, átvilágítás nélkül. Az átvilágított csoportban az egy betegre eső átlagos átvilágítások száma 101, az átlagos, egy betegre eső kumulatív emlő sugárdózis pedig 0,96 Gy volt. Az egyéni emlődózisok jelentős szórást mutattak, a 0,01-6,4 Gy tartományban voltak. A teljes 1742 fős beteg populációban 1980 végéig bezárólag összesen 74 primer emlődaganat alakult ki. Az 1044 fős átvilágított csoportban 55, a 698 fős belső kontrollcsoportban pedig 19. Az átvilágított csoportban az emlődaganatok száma 36-al volt több, a belső kontrollcsoportban pedig 3-mal kevesebb, mint ami az országos adatok alapján várható lett volna. Az átvilágított csoportban az emlőrák kialakulásának a kockázata 86 %-al volt magasabb, mint a belső kontrollcsoportban (relatív kockázat 1,86). Az emlőrák kialakulás kockázata egyértelmű dózisfüggést mutatott. Érdekes, hogy az első emlődaganatok 15 évvel az expozíció után jelentek meg. Az emlőrák kialakulás szempontjából a 15-19 éves korosztály bizonyult a legveszélyeztetettebbnek, a kockázat idősebb expozíciókori életkor esetén kisebb volt.

A szerzők számításai szerint a 10 mGy sugárdózisra számított többlet relatív kockázat 0,73.

Az epidemiológiai vizsgálatok tehát egyértelműen bizonyítják, hogy az emlő besugárzásának hatására dózis-függően emlődaganatok alakulhatnak ki. A mammográfiás vizsgálatok kockázatait az alábbiak alapján kell megítélnünk: Mammográfiás szűrővizsgálatok során általában két-két felvételt készítenek mindegyik emlőről. Az összes sugárdózis kb. 1 mGy. Mammográfiás szűrővizsgálatokkal korai stádiumban lehet az emlőrákot kimutatni, ebben az esetben a daganat még gyógyítható, a korai diagnózissal életeket lehet megmenteni. Az emlőt ért sugárzás daganatkeltő hatása nyilvánvaló, a kockázat fiatalabb életkor esetén magasabb. Spontán emlődaganatok főleg idősebb életkorban alakulnak ki. Az emlőrák-szűrés várható kockázatait, és előnyeit össze kell vetnünk és ennek alapján kell meghozni a szűrővizsgálat kezdetéről, szükségességéről a döntést. Fiatal életkor esetén a várható kockázat jelentős lehet a várható nyereséghez viszonyítva. Idősebb életkor esetén a kockázat csekély a várható előnyökhöz viszonyítva. Ezek alapján a szűrővizsgálatokat 40-50 éves kor felett, éves-kétéves gyakorisággal tanácsos végezni. Az európai gyakorlat (Német-, Franciaország) szerint a mammográfiás szűrővizsgálatokat 50 éves kor felett két évente végzik, ezt fizeti a társadalombiztosítás. Az Egyesült Államokban 40 éves kor felett éves gyakorisággal javasolják a szűrést.

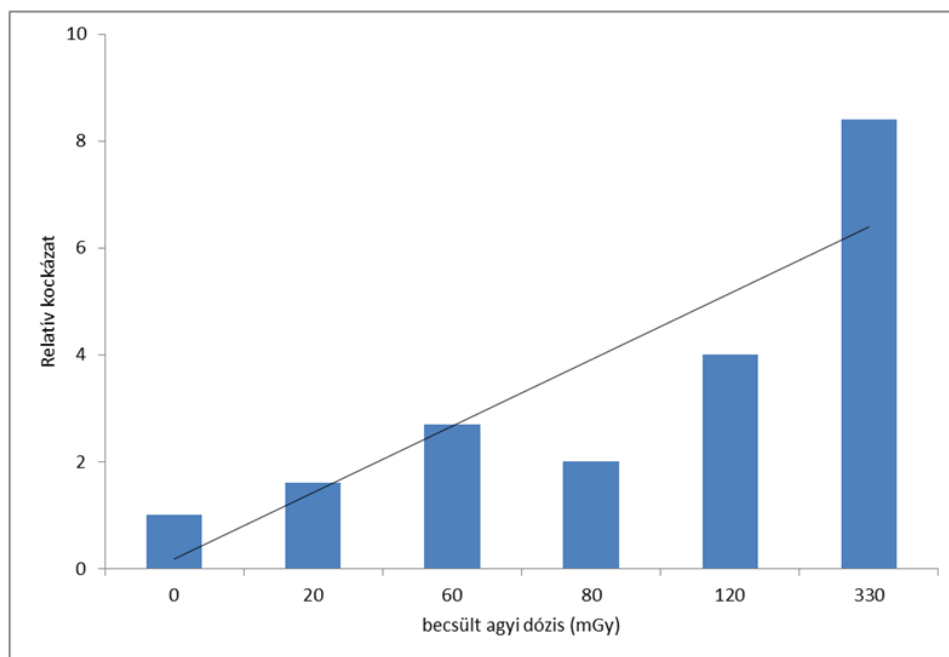
Az emlőrákok egy része örökletes hátterű. Ebben az esetben, a nagyobb daganatkialakulás kockázat miatt a szűrővizsgálatokat korábbi életkorban kell elkezdni. Kérdés, hogy ebben az esetben tanácsos-e sugaras mammográfiát végezni. Az örökletes emlőrákoknál általában a BRCA1 és a BRCA2 mutációjával kell számolni. Mindkét fehérje részt vesz a kétláncú DNS-törések javításában, ezért az ilyen mutációval rendelkező egyének valószínűleg érzékenyebbek az ionizáló sugárzás daganatkeltő hatására. Emiatt az ionizáló sugárzást alkalmazó szűrővizsgálatok helyett más eljárások javasoltak.

10.3.2. A komputer tomográfias (CT) vizsgálatok egészségügyi kockázatai

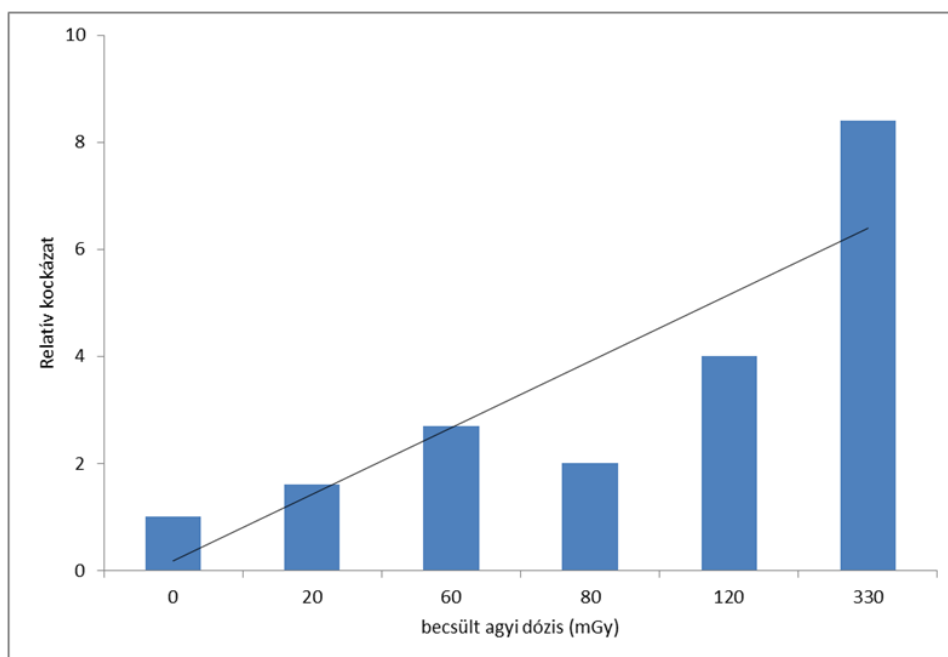
Sugárbiológusok régóta ismételtetik, hogy a radiológiai diagnosztikus eljárások közül különösen a viszonylag nagy sugárexpozícióval járó CT, PET és a nukleáris medicina eljárások esetén kell hosszú távú egészségügyi kockázattal számolnunk. Sokáig azonban nem állt rendelkezésre olyan nagyszámú beteganyaggon végzett epidemiológiai tanulmány, amely statisztikailag szignifikáns eredményeket szolgáltatott volna ezen eljárások veszélyeiről. Az elmúlt évben, 2012-ben jelent meg egy tanulmány Pearce és munkatársai tollából, amely brit fiatalokon végzett CT vizsgálatok kockázatait elemezte agydaganatok és leukémiák kialakulása szempontjából. A tanulmányban ~178000 olyan 22 évnél fiatalabb egyén adatait elemezték, akik 1985-2002. között agyi, mellkasi, hasi és végtag CT vizsgálaton estek át. Az elvégzett CT vizsgálatok száma közel 280000 volt. A CT vizsgálatok indikációjáról nem állt a szerzők rendelkezésére információ, de a CT felvé-

telek időpontjában már esetleg daganatos megbetegedésben szenvedők kizárására nem vették figyelembe azokat a személyeket, akikben az első CT-t követően 2 éven belül leukémia, vagy 5 éven belül agydaganat alakult ki. A vizsgált populációban 1985-2008 között összesen 74 leukémia és 135 agydaganatos megbetegedés fordult elő.

Pearce és munkatársai először azt határozták meg, hogy az egyes CT eljárások során mekkora sugárdózist kap az agydaganatok, illetve a leukémiák kialakulásában érintett agy, illetve a csontvelő. Egy agyi CT vizsgálat során az agy által elszenvedett sugárdózis a 28-44 mGy tartományba esett, míg a csontvelő 2-9 mGy-t kapott. Mellkasi és hasi CT vizsgálatok során az agy 0-0,4 a csontvelő pedig 2-4 mGy expozícióban részesült. Megjegyzendő, hogy a fiatalok között jónéhány olyan is volt, akin több, esetenként akár 5-nél is több CT vizsgálatot végeztek. Mind a leukémiás, mind pedig az agydaganatos megbetegedések fele az első CT vizsgálatot követően 10 éven belül jelentkezett. A tanulmány szerint mind a leukémiák (10.5. ábra), mind pedig az agydaganatok (10.6. ábra) relatív kockázata dóziszfüggően nőtt a CT vizsgálaton átesettek körében. Az 1 mGy csontvelő expozícióra számított többlet relatív kockázat akut limfoblasztikus leukémiák vonatkozásában 1,719-nek, mielodiszpláziás szindróma esetén pedig 6,098-nak bizonyult. Agydaganatok esetében az 1 mGy expozícióra vonatkoztatott többlet relatív kockázat 0,023 volt.



10.5. ábra. Leukémia kialakulás relatív kockázata CT vizsgálatokon átesett fiatalokban. Az ábrát Pearce és munkatársai (2012) adatainak felhasználásával készítettük.



10.6. ábra. Agydaganatok kialakulásának relatív kockázata CT vizsgálatokon átesett fiatalokban. Az ábrát Pearce és munkatársai (2012) adatainak felhasználásával készítettük.

A tanulmány egyértelműen bizonyította a fiatalokon végzett CT vizsgálatok kockázatait. Ugyanakkor arra is fel kell hívni a figyelmet, hogy jóllehet a daganat-kialakulás szempontjából a relatív, illetve a többlet relatív kockázat megnő, de a sugárhatásra kialakult daganatok abszolút száma nem jelentős. A szerzők becslése szerint 10 évesnél fiatalabb gyerekek esetében az első CT vizsgálat elvégzését követő 10 évben minden 10000 agyi CT vizsgálatra esik egy leukémia és egy agydaganat kialakulása. Ebből az következik, hogy megfelelő orvosi indikáció alapján mindig el kell végezni a vizsgálatot, mert a várható előnyök meghaladják a várható kockázatokat, de feleslegesen semmiképpen se végezzünk CT vizsgálatokat.

A 2013. évben Mathews és munkatársai publikáltak egy közleményt a British Medical Journal-ben, amelyben több mint 680000 CT vizsgálaton átesett személyben tanulmányozták a daganat kialakulás kockázatát. Eredményeik megerősítik, hogy a CT vizsgálatok mind fiatalokban, mind pedig az idősebb korosztályban megnövelik a daganat kialakulás kockázatát.

10.4. Sugárzás kiváltotta daganatok kialakulási mechanizmusa

10.4.1. A daganatkeletkezés többlépcsős folyamat

A daganatok kialakulása során az alapvető elváltozások, a mutációk a sejtek DNS-ében alakulnak ki. A mutációk lehetnek gén-átrendeződések, gén-amplifikációk, hosszabb-rövidebb génszakaszt érintő deléciók (kiesés) vagy egyszerű pont-mutációk. A mutációk lényegében két géntípust érintenek. Az egyik az úgynevezett proto-onkogének csoportja. A proto-onkogének általában pozitív irányban befolyásolják a sejtosztódást, gátolják a sejtek differenciálódását, működésük szigorúan szabályozott a sejtekben. A mutáns proto-onkogéneket onkogéneknek nevezzük. A kialakult mutációk miatt a szabályozásban résztvevő fehérjék nem tudnak az onkogén fehérjékhez kapcsolódni, azok lényegében folyamatosan aktív állapotban vannak. Az onkogén mutációk így domináns hatásúak a daganatos átalakulás során. A másik géntípusban a mutációk funkcióvesztést eredményeznek. Ezek a gének a tumor szuppresszor gének. A tumor szuppresszor fehérjék a sejtosztódást negatív irányba befolyásolják, elősegítik a sejtek differenciálódását. A daganatos átalakulás során a tumor szuppresszor gének pont-mutációk vagy deléciók kialakulásával sérülhetnek. Mind a pont-mutációk, mind pedig a deléció inaktiválja a fehérjét. A tumor szuppresszor gének hatása a daganatos átalakulás során recesszív, a daganatos átalakulás csak mindkét allél mutációja következtében jöhet létre. A leggyakoribb eset az egyik allél kiesése deléció következtében és a másik allél inaktiválódása pont-mutáció vagy hipermetiláció eredményeként.

Bizonyított, hogy a daganatok kialakulása olyan többlépcsős folyamat eredménye, amelynek során a felhalmozódó mutációk befolyásolják a sejten belüli jól szabályozott folyamatokat. Önmagában egyik mutáció sem okoz daganatot, a daganat kialakulása a felhalmozódó mutációk összességének az eredménye. Az, hogy milyen onkogének és tumor szuppresszor gének érintettek, a daganat típusától függ. Jelenlegi ismeretek szerint a retinoblastoma az egyetlen olyan daganat, amelynek kialakulásához elegendő a retinoblastoma gén (Rb) két alléljének a mutációja. Az összes egyéb daganatféleség kialakulásához több génben bekövetkező mutáció szükséges.

10.4.2. Onkogének és tumor szuppresszor gének károsodása sugárzás indukálta daganatokban

Az ionizáló sugárzás okozta daganatok kialakulási mechanizmusára úgy lehet következtetni, ha összehasonlítjuk a sugárhatásra és a spontán módon kialakult daganatok mutációs spektrumát. Az előző fejezetekből ismert, hogy az ionizáló sugárzás közvetlen sejtkárosító hatásáért a kétláncú DNS-törések a felelősek. A lánctörések következtében elsősorban nagy kiterjedésű deléciók, allélvesztések, kromoszóma aberrációk alakulnak ki.

Ezzel szemben a genomban spontán módon kialakuló mutációk többsége pont-mutáció. Érdekes módon a sugárhatásra kialakuló daganatok többségére is az onkogéneknél, illetve tumor szuppresszor géneknél kialakuló pont-mutációk és nem a nagy deléciók, átrendeződések jellemzőek.

Többek között munkacsoportunk is tanulmányozta a sugárhatásra keletkezett daganatok kialakulási mechanizmusát. Vizsgálataink során spontán keletkezett, illetve ionizáló sugárzás hatására kialakult egérdaganatokban vizsgáltuk a különböző onkogéneknél és tumor szuppresszor géneknél kialakult mutációk, allélnyvesztések spektrumát. Megállapítottuk, hogy a kialakult mutációk szövet specifikusak. Májdaganatokban a H-ras, tüdődaganatokban a K-ras onkogénben, lymphomákban pedig a p53 tumor szuppresszor génben találtunk pont-mutációkat. Mindazonáltal gyakorlatilag ugyanazon pont-mutációk fordultak elő, mégpedig ugyanolyan gyakorisággal a spontán, illetve az ionizáló sugárzás hatására kialakult daganatokban. Eredményeink teljes mértékben megegyeznek az irodalmi adatokkal, miszerint – egyetlen kivétellel – nincs sugárhatásra specifikus elváltozás a sugárzás gerjesztette daganatokban, a sugárzás indukálta és a spontán daganatok lényegében megkülönböztethetetlenek egymástól. Az egyetlen kivételt talán a csernobili baleset következtében kialakult pajzsmirigy daganatok jelentik. Ezekre a daganatokra a ret proto-onkogént érintő átrendeződés a jellemző. Ezen belül az ún. PTC3 típusú átrendeződés a fiatal gyerekekben kialakuló rendkívül agresszív pajzsmirigyrákokra, míg a PTC1 típus az idősebb gyerekekben, felnőttekben megjelenő, kevésbé agresszív daganatra jellemző. A ret-átrendeződés egyébként ritkán fordul elő spontán pajzsmirigyrákokban.

Megállapíthatjuk, hogy azok a próbálkozások, amelyek az ionizáló sugárzásra specifikus genetikai elváltozásokat próbáltak azonosítani a daganatkeletkezés során, csalódást keltettek. Nincs olyan hely a genomban, amelynél ionizáló sugárzás hatására specifikus deléciók alakulnának ki. Eddig nem találtak az ionizáló sugárzás hatására specifikusan kialakuló pont-mutációkat sem. Az *in vitro* adatok, megegyezően az *in vivo* adatokkal, szintén azt mutatják, hogy nincs olyan onkogén folyamat, amely ionizáló sugárzás hatására specifikusan aktiválódna. Fentiekből következik, hogy a sugárzás indukálta daganatokat nem tudjuk megkülönböztetni a spontán daganatoktól. Így nem tudjuk megmondani, hogy egy adott személyben sugárzás hatására, vagy spontán módon alakult-e ki a daganat, csak azt tudjuk becsülni az elszennvedett dózis függvényében, hogy mekkora volt az esélye annak, hogy a daganatot ionizáló sugárzás váltotta ki.

10.4.3. Sugárzás hatására kialakuló genom instabilitás

Ionizáló sugárzás hatására a súlyos sugárkárosodást szenvedett sejtek elpusztulnak. A túlélő sejtek egyik része nem szenved sugárkárosodást, és így az összes utódsejt is egészséges lesz. A sejtek másik részében mutációk keletkeznek, és a mutációk az összes utódsejtre is átöröklődnek. A ki nem javított mutációk, kromoszómaaberrációk következtében a károsodott sejtek daganatok kiindulásául szolgálhatnak. Az újabb adatok fényében azonban a látszólag nem károsodott, egészséges sejtek is hordozhatnak valamely elvál-

tozást. Az ionizáló sugárzás ugyanis a közvetlen DNS-károsító hatás mellett, a genom instabilitását is kiválthatja. Ez azt jelenti, hogy az egészségesnek látszó sejtek utódsejtjeinek egy részében megnövekszik a mutációk gyakorisága. Az ionizáló sugárzás tehát egyfajta továbbörökíthető genetikai instabilitást indukál a besugárzott sejtek egy jelentős részében. Ez az instabilitás a besugárzás után legalább 12–25 generáción át fent marad.

A genetikai instabilitás mind *in vitro*, mind pedig *in vivo* körülmények között megjelenhet a besugárzás után. Érdekes megfigyelés, hogy a sugárzás okozta genetikai instabilitás következtében kialakuló mutációk jelentősen különböznek az ionizáló sugárzás által közvetlenül kiváltott mutációktól. A közvetlenül a sugárzás által okozott mutációk nagy DNS-szakaszokat érintenek, legtöbbször az érintett gének egyik allélja teljesen kiesik a genomból. Ezzel szemben a genetikai instabilitás következményeként pont-mutációk és rövid génszakaszokat érintő deléciók alakulnak ki. A kialakuló mutációk többsége így ugyanúgy pont-mutáció, mint a spontán mutációk esetében. Ez azt mutatja, hogy a genetikai instabilitás lényegében megnöveli a spontán mutációk gyakoriságát a besugárzott sejtek utódaiban.

A genetikai instabilitás kialakulásának pontos mechanizmusa jelenleg nem ismert. Valószínűsíthető, hogy epigenetikai károsodások lehetnek a genetikai instabilitás kialakulásának a háttérében, és a sugárzás következtében fellépő oxidatív stressz erősítheti ezeket a folyamatokat. Valószínűleg az ionizáló sugárzás megzavar több, egymással összefüggő sejten belüli folyamatot, amely egyfajta sejten belüli káosz kialakulásához vezet. Ezt a sejt soha nem tudja teljesen kiheverni. Így, jóllehet a besugárzott sejtben keletkeznek az instabilitást elindító folyamatok, a következmény, a mutációk azonban csak jóval később, a besugárzott sejt távoli utódaiban jelennek meg.

A genetikai instabilitás jelentős szerepet játszhat az ionizáló sugárzás karcinogén hatásában. A sugárzás okozta daganatokban ugyanúgy pont-mutációk fordulnak elő, mint a spontán daganatokban. Ezek az adatok azt valószínűsítik, hogy az ionizáló sugárzás hatására keletkezett daganatok túlnyomó többsége nem a sugárzás közvetlen mutagén hatása miatt, hanem a sugárzás gerjesztette genetikai instabilitás következtében alakul ki.

Irodalomjegyzék

- [1] Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead C R, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Bermann F, Cowper G, Fix J, Hacker C, Heinmiller B, Marshall M, Thierry-Chef I, Utterback D, Ahn Y-O, Amoros E, Ashmore P, Auvinen A, Bae J-M, Bernar Solano J, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Diez Sacristan A, Eklof M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib R, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malaker H, Martuzzi M, Mastauskas A, Monnet A, Moser M, Pearce M S, Richardson D B, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M, Veress K: The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiation Research*, 167(4):p396-416. 2007.
- [2] Hrubec Z, Boice JD Jr, Monson RR, Rosenstein M: Breast cancer after multiple chest fluoroscopies: second follow-up of Massachusetts women with tuberculosis. *CancerRes.* 49:p229-34. 1989.
- [3] Kossenko MM, Degteva MO et al.: Issues in the comparison of risk estimates for the population in the Techa river region and atomic bomb survivors. *RadiatRes.* 148:p54. 1997.
- [4] Köteles György: Új szempontok a sugárvédelem biológiai alapjaiban. *Egészségtudomány*, 44:p312-321. 1993.
- [5] Köteles György: Radon a környezetünkben. *OMIKK Környezetvédelmi füzetek*, 1993/3.
- [6] Little JB: Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 21:p397. 2000.
- [7] Lumniczky Katalin, Antal Sára, Unger Emil, Wunderlich Livius, Hidvégi Egon, Sáf-rány Géza: Carcinogenic alterations in murine liver, lung and uterine tumors induced by in utero exposure to ionizing radiation. *MolCarcinogen.* 21:p100-110. 1998.
- [8] Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z et al.: Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ.* 346:p2360. 2013.

- [9] Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, Sakata R, Sugiyama H, Kodama K: Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *RadiatRes.* 177:p229-43. 2012.
- [10] Richardson D, Sugiyama H, Nishi N, Sakata R, Shimizu Y, Grant EJ, Soda M, Hsu WL, Suyama A, Kodama K, Kasagi F: Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese Atomic Bomb Survivors, 1950-2000. *RadiatRes.* 172(3):p368-82. 2009.
- [11] Pierce DA, Shimizu Y et al.: Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part I. Cancer: 1950-1990. *RadiatRes.* 146:p1. 1996.
- [12] Pearce MS, Salotti JA, Little MP et al.: Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*, 380(9840):p499-505. 2012.
- [13] Sáfrány G: A sugárzás okozta rosszindulatú daganatképződés: epidemiológiai adatok, molekuláris és sejtbiológiai mechanizmusok. "Sugáregészségtan". (szerk. Köteles György), Medicina, Budapest, p121-137. 2002.
- [14] Sources and Effects of Ionizing radiation Radiation. Vol. II. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report 2000. Volume II., Annex J: Exposures and effects of the Chernobyl accident, New York.
- [15] Sources and Effects of ionizing radiation. Vol. II. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Report 2008 Volume II, Annex D: Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. New York, 2011.
- [16] Trott KR, Rosemann M: Molecular mechanism of radiation carcinogenesis and the linear, non-threshold dose response model of radiation risk estimation. *RadiatEnvironBiophys.* 39:p79. 2000.

11. fejezet

Normálszövetek és daganatsejtek proliferatív szerveződése

Sáfrány Géza és Lumniczky Katalin

Az első fejezetben említettük, hogy a sugárterápia célja a daganatos sejtek elpusztítása a normálszövetek lehető legkisebb károsítása mellett. Elméletileg az összes daganatsejt elpusztítható lenne sugárterápiával, ha a normál sejtek nem kerülnének bele a sugármezőbe. Természetesen ez lehetetlen, így a terápiás modalitásokat mindig egy elfogadható szintű mellékhatás gyakoriságra állítják be. Azt is említettük korábban, hogy a normálszöveti mellékhatások két típusát különítjük el, ezek a korai-, illetve a késői mellékhatások. A korai mellékhatások általában a sugárterápia időtartama alatt, de mindig a sugárterápia kezdetét követő 90 napon belül jelennek meg. A késői mellékhatások a terápia kezdetét követő 90 napon túl alakulnak ki, de adott esetben évekkel később is megjelenhetnek. A korai mellékhatások általában meggyógyulnak, illetve amennyiben már a sugárterápia alatt megnyilvánulnak, lehetőségünk van arra, hogy a terápiát a mellékhatások csökkentése érdekében módosítsuk. Ezzel szemben a késői mellékhatások nem gyógyulnak meg, ellenkezőleg, az esetek túlnyomó többségében megjelenésüket követően az idővel fokozatosan romlanak, progrediálnak és késői megjelenésük miatt nincs arra lehetőségünk, hogy a terápiát módosítsuk. Fentiek miatt a sugárterápiás protokollokat egy elfogadható szintű késői mellékhatás gyakoriságra állítják be. Az, hogy adott esetben milyen arányú mellékhatás gyakoriság fogadható el, jelentős mértékben a célszövettől függ. A bőrben kialakuló fibrózis vagy telangiectázia ugyan súlyos kozmetikai problémákkal járhat, de ha ezen az áron a beteg életét menthetjük meg, akár 5-50 %-os kialakulási kockázat is elfogadható. Ezzel szemben a gerincvelői károsodások teljes mértékben megbéníthatják, hátralévő életében toloszékhez köthetik a daganatból kigyógyult beteget, ezért ebben az esetben a mellékhatások kockázatát 1 % alá kell szorítanunk. Bizonyos esetekben az alkalmazott sugárterápiás protokoll teljes mértékben elpusztíthatja, kimerítheti a korai mellékhatások kialakításában szerepet játszó összejt tömeget. Ebben az

esetben a korai mellékhatások nem gyógyulnak meg, hanem átmennek következményes (konzekvenciális) késői mellékhatásokba. Következményes mellékhatásokat viszonylag gyakran figyelhattunk meg a nem megfelelően beállított gyorsított (akcelerált) sugárterápiás protokolloknál (ld. 17. fejezet)

Ahhoz, hogy egyre eredményesebb sugárterápiás modalitásokat dolgozzunk ki, hogy csökkentsük a mellékhatások gyakoriságát, illetve növeljük a lokális tumor kontrollt, elengedhetetlen a normálszövetek, illetve a daganatos szövetek szerkezetének, proliferatív felépítésének a megismerése. A következőkben először a normálszövetek sugárreakcióit befolyásoló strukturális szerkezet ismertetésére térünk ki, majd ismertetjük a jelenleg rendelkezésre álló információkat a daganatok proliferatív szerveződésével kapcsolatban.

11.1. A normálszövetek sugárzásra adott válaszreakcióinak mérése, a sugárválaszt befolyásoló tényezők

Kézenfekvőnek tűnik, hogy a normálszöveti mellékhatások azért alakulnak ki, mivel az ionizáló sugárzás elpusztítja az adott szövetben jelenlévő sejteket, és ezért a megfelelő szöveti funkció ellátatlan marad. Sokáig úgy gondolták azonban, hogy csak a korai mellékhatások kialakulásának a hátterében van jelen az adott szövetre jellemző sejtek pusztulása, a késői mellékhatások pedig azért alakulnak ki, mert az ionizáló sugárzás elpusztítja a kérdéses szövet kapillárisait, ereit. Ez az álláspont ma már túlhaladott, hiszen ha az érrendszer, a kapillárisok károsodása állna minden késői mellékhatás kialakulása mögött, akkor ugyanaz a kórlefolyás, ugyanazok a tünetek lennének a jellemzők minden késői, sugárzás okozta mellékhatás vonatkozásában. Jelenleg úgy gondoljuk, hogy mind a korai-, mind pedig a késői, sugárzás indukálta mellékhatások elsődleges kiváltó oka az adott szövet sejtjeinek ionizáló sugárzás hatására bekövetkező pusztulása. Mindazonáltal, több szövet, szerv esetében, mint pl. agy, gerincvelő, bőr, stb., az érrendszer károsodása is szerepet játszhat a késői mellékhatások létrejöttében, illetve bizonyos esetekben a sugárzás által károsított sejtek olyan növekedési faktorokat is termelhetnek, amelyek fenntarthatják a normálszövetekben megjelenő késői mellékhatások progresszióját.

11.1.1. A szövetek proliferatív szerveződésének a hatása a sugárhatásra kialakuló normálszöveti mellékhatásokra

A sugárterápia során kialakuló mellékhatások az ionizáló sugárzás determinisztikus, eleve elrendelt hatásai közé tartoznak. Ez azt jelenti, hogy jóllehet már kis dózisok esetén is bekövetkezik egy bizonyos szintű sejthalál, a tünetek azonban csak akkor jelennek meg, ha a sejtpusztulás már elér egy olyan mértéket, ami gátolja az adott szövetre, szervezetre jellemző funkció ellátását. Mind a korai-, mind pedig a késői mellékhatások küszöbdózissal

rendelkeznek. Több olyan metodikai eljárás is a rendelkezésünkre áll jelenleg, amelyekkel *in vitro*, vagy akár *in vivo* körülmények között is meg tudjuk határozni az egyes szövetek sejtjeinek a sugárérzékenységet, az egyes szöveti mellékhatások kialakulásához szükséges küszöbdózisra pedig mind állatkísérletes, mind pedig klinika vizsgálatokból következtethetünk. A különböző metodikák nemcsak a sugárzás hatására bekövetkező sejtpusztulás mértékét (klonogén végpont) tudják meghatározni, hanem az egyes szövetekre jellemző funkciók dózis-függő vesztését (funkcionális végpont) is nyomon tudják követni. A funkcióvesztés dózis-függésének a vizsgálata során a kérdéses szervben kialakuló károsodásokat különböző súlyossági kategóriákba soroljuk, és meghatározzuk vagy azt, hogy egy adott súlyossági kategóriában hogyan változik a tünetek gyakorisága a dózis-függvényében, vagy pedig azt, hogy a dózis függvényében milyen súlyossági fokozatú tünetek alakulnak ki.

Sugárhatásra normálszövetekben bekövetkező sejthalál, klonogén végpontok

Gyakorlatilag minden normálszövetben többé-kevésbé megkülönböztethetjük az adott szövet funkcionális feladatait ellátó terminálisan differenciálódott sejteket, valamint azokat az őssejteket, amelyek folyamatos osztódása, érése biztosítja azt, hogy mindig elegendő differenciálódott végsejt álljon rendelkezésre az adott szövet feladatainak ellátásához. Az őssejtek és a terminálisan differenciálódott sejtek között találjuk az érési sor sejtjeit, amelyek esetenként még bizonyos osztódási képességekkel rendelkeznek. Az ún. *hierarchikus elrendezéssel* rendelkező szervekben, mint pl. a bőr, a csontvelő, a bélrendszer, stb., a teljes érési sor jelenléte nyilvánvaló, jól elkülönülnek egymástól a folyamatosan osztódó őssejtek, az érésben lévő sejtek, valamint a funkcionálisan differenciálódott, terminális sejtek. Más szövetekre, pl. máj, vese, tüdő, stb. az ún. *flexibilis, rugalmas elrendeződés* a jellemző. Ezekben a szövetekben első rátekintésre csak a terminálisan differenciálódott funkcionális sejteket különíthetjük el. Szöveti sérülés esetén azonban nyilvánvalóvá válik az őssejtek jelenléte is. Ismert, hogy például a máj jelentős részének az eltávolítását követően a máj teljes mértékben regenerálódhat. Az még nem teljesen tisztázott, hogy a regeneráció a májban esetlegesen nyomokban jelenlévő őssejtekből indul ki, vagy a terminálisan differenciálódott májsejtek egy része alakul vissza őssejtté.

A 4. és az 5. fejezetben említettük, hogy a normál sejtek többsége mitotikus sejthalállal pusztul el, vagyis egy, vagy több sejtosztódáson átesnek a sejtek, majd a ki nem javított kétláncú DNS törések miatt kieső nagy genetikai információ miatt elpusztulnak. Ebből következik, hogy a normálszövetekben kialakuló korai- és késői mellékhatások szempontjából mind a hierarchikus, mind pedig a flexibilis felépítésű szövetekben a folyamatosan osztódó őssejtek pusztulása az elsődleges. A nem osztódó terminálisan differenciálódott sejtek, vagy a csak kisszámú osztódáson áteső, érésben lévő sejtek csak extrém nagy sugárdózisok esetén pusztulnak el. Fentiekből következik, hogy a normálszöveti reakciók a besugárzás után csak egy bizonyos látencia idővel jelennek meg. *A látencia idő a terminálisan differenciálódott sejtek élettartamától, az érési sor hosszúságától*

tól, időtartamától függ. A terminálisan differenciálódott funkcionális sejtek természetes élettartamuktól függően egy idő után elkopnak, elhalnak. Számuk egy bizonyos ideig pótlódik az érési sor sejtjeiből, majd a pótlás az őssejtek pusztulása miatt leáll. A tünetek tehát akkor jelennek meg, amikor a funkcionális sejtek pótlása az őssejtek pusztulása miatt leáll, a tünetek megjelenési ideje nem függ az adott szövet, vagy a szövet őssejtjeinek a sugárérzékenységétől. Legsugárérzékenyebb szövetünk a csontvelő, de pl. a vese, vagy a húgyhólyag hám jellegű sejtjei is sugárérzékenyek számítanak, ugyanakkor a terminálisan differenciálódott sejtek rövidebb élettartama miatt a normálszöveti mellékhatások sokkal hamarabb megjelennek például a vékonybélben, a bőrben, a nyelőcsőben, mint például a csontvelőben. A mellékhatások látencia ideje kifejezetten hosszú lehet a tüdőben, a gerincvelőben, a vesében, vagy a húgyhólyagban.

Az *in vivo* klonogén vizsgálatok során az okozza a problémát, hogy a kis dózisok hatására bekövetkező sejtpusztulás mértékét nem tudjuk közvetlenül meghatározni, mivel az alkalmazott eljárások érzékenysége nem elegendő a kismértékű sejtpusztulás kimutatásához. Ezért egyetlen dózissal végzett besugárzás hatását tanulmányozva a teljes, a kis dózistartományra is kiterjedő dózis-hatás görbe nem vehető fel. Lehetőségünk van azonban arra, hogy a növekvő időkülönbséggel leadott megosztott dózisok, illetve a frakcionált sugárterápia hatásait is nyomon kövessük. A megosztott dózisokkal végzett besugárzások hatásainak tanulmányozása lehetővé teszi az adott szövetre jellemző repair (DNS hibajavító) kapacitás mérését is, így meghatározható a károsodások felének kijavításához szükséges ún. *repair féléletidő*. Azért a repair féléletidőt mérjük, mert az esetek túlnyomó többségében az összes károsodás kijavításához szükséges időt nem lehet meghatározni. A különböző frakció számmal végzett besugárzásokból nemcsak a frakcionált besugárzás hatására bekövetkező sejtpusztulás dóziszüggését tudjuk követni, hanem rekonstruálható az egyetlen kis dózissal végzett besugárzás sejtpusztító hatása is. A rekonstrukciós eljárás részleteire vonatkozóan E. Hall sugárbiológia könyvére hivatkozunk.

Bőr epitel sejtek esetén nagy dózisteljesítményű, egyszeri besugárzás esetén a D_0 dózis, amelyet a dózis-hatás görbe végső lineáris szakaszán a sejtek 37 %-a él túl, 1,35 Gy-nek bizonyult. A frakcionált sugárterápia vonatkozásában sajnos a D_0 dózis keveset mond, mivel az alkalmazott 2 Gy körüli frakciódózisok hatására inkább a dózis-hatás görbe kanyarodó szakaszára jellemző sejtpusztulás mértékek alakulnak ki. A túlélési görbe kanyarodó szakaszára a kvázi-küszöbdózisból (D_q) következtethetünk, amit a különböző frakciószámmal végzett besugárzások adataiból extrapolálhatunk. Bőr epitel sejtek esetében a D_q dózis 3,5 Gy. A vékonybél kripta sejtjeinek (vékonybél őssejtek) a D_0 értéke 1,3 Gy, D_q értéke pedig 4,5 Gy. Here őssejtek vonatkozásában a D_0 érték 1,6 Gy, a D_q mértéke pedig 3,9 Gy-nek bizonyult. Legsugárérzékenyebb szövetünk a csontvelő. A csontvelői őssejtek D_0 értéke nagyjából 1 Gy, a D_q érték nem határozható meg, mivel a dózis-hatás görbe a teljes dózistartomány vonatkozásában egyenes. A frakcionált sugárterápia késői mellékhatásaiban gyakran érintett vese esetében a vese tubulus sejtek D_0 értéke egyszeri besugárzás esetén 1,53 Gy. Jellemző, hogy a sejtpusztulás, illetve a regeneráció megjelenésének az ideje a bőrben néhány nap, a vékonybélben 3-4 nap, a

herében 5 hét, a vesében pedig 60 hét.

Ha a klinikai tünetek megjelenési idejét nem is befolyásolja az adott szövet összejtjeinek a sugárérzékenysége, azt azonban igen, hogy a normálszöveti mellékhatások egy adott szövetben mekkora sugárdózis hatására alakulnak ki. A normálszöveti mellékhatások küszöbdózisainak a vonatkozásában a 15. fejezetre hivatkozunk.

Sugárzás-indukálta késői mellékhatások kialakulása különböző növekedési faktorok, citokinek szabályozatlan termelődése következtében

Az eddigiekben arról beszéltünk, hogy a sugárterápia kiváltotta korai-, illetve késői normálszöveti mellékhatások mögött az adott szövetre jellemző klonogén őssejtek pusztulása, esetleg az érrendszer sérülése áll. Az elmúlt években azonban felvetődött egy újabb lehetőség is, amely a klonogén és érrendszeri károsodások mellett szerepet játszhat a késői, főleg fibrotikus, illetve idegrendszeri mellékhatások létrehozásában. A fibrózis kialakulásához vezető lépések során a sugárkárosodott fibroblaszt sejtek terminálisan differenciálódott mielo-fibrocitákká alakulnak át. A fibrociták folyamatosan termelhetnek különböző növekedési faktorokat, citokineket, mint például a transzformáló növekedési faktor β (transforming growth factor- β TGF β), a tumor nekrosis faktor (TNF), az interleukin-1 (IL-1), a trombocita eredetű növekedési faktor (platelet-derived growth factor, PDGF) és mások. Ezek a növekedési faktorok az ép, sugárhatásra nem károsodott fibroblaszt sejteket is fibrocitává való átalakulásra kényszerítik, amelyek aztán tovább termelik a nevezett citokineket. Így kialakul egy soha sem lezáruló ördögi kör, amely folyamatosan fenntartja a fibrózis progresszióját. Hasonló, citokinek és növekedési faktorok által fenntartott ördögi kör játszhat szerepet az agyi, sugárterápia kiváltotta nekrotikus folyamatok fenntartásában is. Érdekes módon ennek a citokin kaszkádnak a jelenléte jelentős reményekkel kecsegtet a sugárzás kiváltotta késői mellékhatások kezelésében. Eddig úgy tartottuk, hogy a késői mellékhatások nem gyógyíthatók, kialakulásuk után folyamatosan súlyosbodnak. Amennyiben azonban specifikusan ható gyógyszerekkel gátolni tudjuk a citokin kaszkád egyes pontjait, akkor az a késői mellékhatások súlyosbodásának leállításához, esetleg a tünetek javulásához vezethet.

Sugárhatásra normálszövetekben bekövetkező sejthalál, funkcionális végpontok

A klonogén sejtpusztító hatás dózis-függésének meghatározása értékes információkkal szolgál egy adott szövet sugárérzékenysége vonatkozásán, ugyanakkor kevésbé használható a frakcionált sugárterápia során kialakuló korai-, vagy késői mellékhatások súlyosságára, gyakoriságára vonatkozóan. Ha erre vonatkozó információkat kívánunk nyerni, akkor a funkcionális károsodások dózis-függő bekövetkeztét kell tanulmányoznunk. Állatkísérletes rendszerekben a funkcionális károsodások mértékét gyakorlatilag minden szövet esetében mérni tudjuk. Meg tudjuk pl. határozni a nyálkahártyákban (mucosa)

kialakuló gyulladási folyamatok, fekélyek, nekrotikus elváltozások dózis-függő gyakoriságát. Lényegében ugyanezen korai mellékhatások dózis-függése nyomon követhető a bőrben is. Emellett a bőrben lehetőségünk van olyan késői mellékhatások, mint a telangiectázia, vagy a fibrózis dózis-függő gyakoriságának meghatározására is. Mért tudjuk a különböző gerincvelői károsodások, mint pl. a teljes hátsó végtagi bénulás dózis-függését is. Állatkísérletekben arra is lehetőségünk van, hogy ne csak az egy dózisú besugárzás, hanem a különböző frakciódózisokkal, frakciószámmal elvégzett besugárzások hatását, mellékhatásait is tanulmányozzuk, összehasonlítsuk.

Igen érdekes megfigyeléseket tehetünk akkor, ha például a bőr besugárzását követő akut gyulladási reakciók, vagy a gerincvelő besugárzást követő hátsó végtagi bénulások dózis-függő gyakoriságát tanulmányozzuk a frakciószám, a frakciódózis függvényében kísérleti állatokban. A vizsgálatok során mindenekelőtt meghatározhatjuk az egy adott mellékhatás gyakoriság kiváltásához szükséges izoeffektív (azonos hatású) dózisokat. Izoefektív dózisnak azokat az összdózisokat nevezzük, amelyeket különböző frakciódózisok alkalmazása esetén adhatunk le egy ugyanolyan mellékhatás gyakoriság (funkcionális, vagy klonogén végpont) eléréséhez. Mindkét szövet esetében azt tapasztaljuk, hogy a frakciódózis csökkentésével (napi frakciókkal végzett besugárzás esetén) egyre nagyobb dózis adható le egy adott gyakoriságú mellékhatás kialakuláshoz, vagyis a frakciódózis csökkentésével az izoeffektív dózisok nőnek. Ennek nyilvánvaló magyarázata a szubletális károsodások megosztott dózisok, vagy egyes frakciódózisok közti kijavításában található. Első megközelítésben talán meglepőnek tűnhet az, hogy kis frakciódózisok esetében a gerincvelői léziók vonatkozásában lényegesen nagyobb mértékben nő a leadható izoeffektív dózis, mint az akut bőrreakciók vonatkozásában. Általánosságban azonban elmondhatjuk, hogy a késői mellékhatások szempontjából érintett szövetek sokkal érzékenyebbek a frakciódózis nagyságára, mint a korai mellékhatások szempontjából érintett szövetek. Ennek magyarázata abban rejlik, hogy a késői mellékhatások szempontjából érintett szövetek kétláncú DNS töréseket javító repair kapacitása jóval kisebb, mint a korai mellékhatások szempontjából érintett szövetek hibajavító képessége.

Természetesen emberekben nem végezhetünk a fenti állatkísérletekhez hasonló vizsgálatokat. A sugárterápiás kezelések kezdetekor, és az azt követő jónéhány évtized során azonban jelentős számú kezelést végeztek a legkülönbözőbb frakciódózisokkal, frakciószámmal, összdózisokkal és a tudományos folyóiratokban publikált adatokat összegyűjtötték, összevetették, értékelték. Azt kell, hogy mondjuk, hogy az emberi terápiás adatok teljes mértékben alátámasztják az állatkísérletes vizsgálatok eredményeit.

A lineáris-kvadratikus modellben alkalmazott α/β értékek meghatározása

Az 5. számú fejezetben említettük, hogy jelenleg a lineáris-kvadratikus dózis-hatás modell alkalmazása az elfogadott a sugárterápiában. A lineáris-kvadratikus modellben a sejtek, szövetek sugárérzékenységének a meghatározására azt a dózist használjuk, amelynél a lineáris (alfa) és a kvadratikus (béta) tényező egyenlő mértékben járul hozzá a megfelelő

sugárhatás kialakításához. Klonogén vizsgálatok esetén ez a dózis viszonylag könnyen meghatározható. Funkcionális végpontok esetén és a sugárterápia mellékhatásainak vonatkozásában a funkcionális végpontok az érdekesek, azonban nem ilyen egyszerű az egy adott szövetre, egy adott mellékhatásra jellemző α/β értékek meghatározása. Ebben az esetben az α/β értékeket úgy kaphatjuk meg, hogy meghatározzuk az egy adott funkcionális végponthoz rendelt izoeffektív dózisokat különböző frakciódózissal végzett besugárzások során. Az így nyert, egymáshoz tartozó adatokat ezt követően egy olyan koordináta rendszerben ábrázoljuk, ahol a vízszintes tengely a frakciódózisokat, a függőleges tengely pedig az izoeffektív összdózisok reciprokértékét mutatja. Az adatokra ebben az esetben egy egyenest illeszthetünk. Az így nyert egyenes meredeksége egyenlő lesz a $\beta/\ln S$ -el, az a pont pedig, ahol az egyenes a függőleges Y tengelyt metszi, egyenlő lesz $\alpha/\ln S$ -el. S a mindenkori hatás értéke. Mivel az α és a β tényezők abszolút értékét általában nem határozzuk meg, sokkal fontosabb annak a pontnak az értéke, ahol az adatpontokra illeszthető egyenes meghosszabbítása az X tengelyt metszi. Ez a metszéspont egyenlő lesz az α/β érték negatívjával.

Az emberi szövetekre jellemző $\alpha/\ln S$ értékeket különböző terápiás protokollok eredményeinek az előző alfejezetben említett összevetéséből tudjuk közelítő értékben meghatározni. Az egyes emberi normálszövetek és daganatok $\alpha/\ln S$ értékei jó egyezést mutatnak az állatkísérletes vizsgálatok során meghatározottakkal. A késői mellékhatások kialakításában szerepet játszó szövetek $\alpha/\ln S$ értékei általában alacsonyak, míg a korai mellékhatások létrehozásában jelentős szövetek, valamint a daganatok $\alpha/\ln S$ értékei magasak.

Itt is felhívjuk a figyelmet azonban arra, hogy a lineáris-kvadratikus modell klinikai alkalmazása során minden normál vagy daganatos szövetre, korai- vagy késői mellékhatásra, minden egyes végpontra a rá jellemző, neki megfelelő $\alpha/\ln S$ értékeket kell alkalmaznunk.

11.1.2. A besugárzott térfogat, a szövetek funkcionális szerveződésének a hatása a normálszövetekben kialakuló mellékhatásokra

A sugárterápia kiváltotta mellékhatások gyakorisága, adott esetben a súlyossága jelentős mértékben függ a besugárzott térfogat nagyságától, attól, hogy mennyi normálszövet került a sugármezőbe. Azt, hogy egy adott besugárzott térfogat esetén milyen következményekkel számolhatunk, nagyrészt a szövet funkcionális szerveződésétől függ. A legtöbb szövet úgynevezett funkcionális egységekből épül fel. A funkcionális egységek több szerv esetében jól elkülöníthetők, meghatározhatók, míg más esetekben nehéz meghatározni egy funkcionális egység határait. A jól elkülönült, zárt funkcionális egységek példái a vesében a nefronok (nephron), a májban a lobulusok, vagy a tüdőben az acinusok. Ezzel szemben például a bőrben, a nyálkahártyákban (mucosa), vagy a gerincvelőben és az

összetett szerkezetű agyban nem lehet a funkcionális egységeket egymástól elkülöníteni. A zárt funkcionális egységeken belül gyakran jól megfigyelhetők az egység fenntartásáért felelős összejtek, valamint a funkcionálisan differenciált végsejtek. Amennyiben egy zárt funkcionális egységen belül az összes összejtet elpusztítjuk, akkor az az adott egység végérvényes megszűnéséhez, elvesztéséhez vezet, mivel nincs arra lehetőség, hogy a szomszédos funkcionális egységekben esetlegesen túlélő összejtek átvándoroljanak a kiürült egységbe. Ezzel ellentétben például a bőrben, ahol nem látunk jól elkülönült funkcionális egységeket, az összejtek képesek a szomszédos, sugárexpozíciót el nem szenvedett területekről átvándorolni a súlyosan károsodott régiókba, lehetővé téve a súlyosan sérült terület repopulációját, gyógyulását.

Az összejtek vándorlási képességének a gyakorlatban ott látjuk a megnyilvánulását, hogy viszonylag kis területeket, akár igen nagy sugárdózisokkal is besugarazhatunk, elpusztítva ott az összes összejtet, a szöveti gyógyulás mégis lehetővé válik a szomszédos területekről bevándorló összejtek segítségével. Ez tette lehetővé a rácsbesugárzást, amelyet az ortovoltos röntgensugárzás esetében gyakran alkalmaztak. Ha a besugárzott terület térfogatát egy bizonyos ponton túl növeljük, akkor a repopuláció a nagy távolság miatt már nem lehetséges a környező nem exponált területekről, ekkor a sugárzás összdózisát csökkentenünk kell, annak érdekében, hogy a szöveti repopuláció a besugárzott területen túlélő összejtekből még bekövetkezessen. Érdekes módon az összejtek vándorlási képessége még a gerincvelőben is fennmaradt. Patkányban például az egy centiméternél rövidebb területek viszonylag nagy dózisokkal besugarazhatók, míg ha a sugármező meghaladja ezt a távolságot, akkor a gerincvelőre leadott összdózist jelentősen csökkentenünk kell. Állatkísérletes vizsgálatokkal azt is bizonyították, hogy a besugárzás során az aktuális mezőméret számít, több, egymástól viszonylag távol elhelyezkedő mező mérete nem adódik össze.

Azt, hogy a besugárzott térfogat nagysága milyen mértékben módosítja a sugárzás gerjesztette mellékhatások kialakulásának a gyakoriságát, jelentős mértékben befolyásolja az, hogy az egyes funkcionális egységek egymással párhuzamosan, vagy egymás mögött, egymást követően láncszerű elrendezésben helyezkednek el. A funkcionális egységek párhuzamos elhelyezkedésére a májban, tüdőben, vesében, vagy akár a bőrben láthatunk jó példákat. Ezekben a szervekben, szövetekben akár több funkcionális egységet is elpusztíthatunk anélkül, hogy ez az adott szerv funkcióinak az ellátását meggátolná. Ezzel szemben például a gerincvelőben, ahol a funkcionális egységek egymás alatt láncszerűen helyezkednek el, egyetlen egység kiesése a funkció teljes elvesztésével jár. Ha például a sugárterápiával egyetlen egy síkban megszakítjuk a gerincvelő folytonosságát, annak következményei meg fognak egyezni a gerincvelői harántlézió tüneteivel, vagyis a lézió alatti területeken a gerincvelői funkciók megszűnnek.

Több szervünk, például a vese, tüdő és a máj igen jelentős funkcionális tartalékkal rendelkezik. Ezen szervek egy részét akár teljes mértékben kiiktathatjuk sugárterápiával, mivel a nem károsodott régiók akár teljes mértékben elláthatják az adott szervre jellemző funkciókat. A nagymértékű tartalék kapacitás meglete jellemző a páros szervekre, mint

például a vese, mellékvese, here, ahol az egyik szerv funkciójának akár teljes mértékű kiesése esetén is a másik szerv el tudja látni a funkcionális feladatokat.

11.2. Daganatok proliferatív szerveződése

A daganatok klonális eredetűek, ez azt jelenti, hogy egy adott daganat egyetlen sejtől alakul ki. A daganatkeletkezés több lépcsős folyamat eredménye, amelynek során az érintett sejtben egymást követő mutációk alakulnak ki, halmozódnak fel, a sejtosztódás kiszabadul a szabályozás alól, és a szervezet védekező mechanizmusai, az immunrendszer már nem képesek a malignusan átalakult sejtek eltávolítására. A daganatkeletkezést követően a daganatos sejtek száma, a daganat térfogata minden osztódást követően megduplázódik, elméletileg a daganattérfogat megkettőződési ideje csak a daganatos sejt sejtciklus idejének a függvénye. A kezdődő, kis térfogatú daganat, kialakulását követően sajnos csak egy bizonyos látencia idő után válik kimutathatóvá a jelenleg rendelkezésünkre álló eszközökkel. Konvencionális, például radiológiai módszerekkel a daganat akkor válik láthatóvá, ha tömege eléri az egy grammot, átmérője meghaladja az 1 cm-t. Ezt követően azt láthatjuk, hogy a daganat térfogata egyre nagyobb sebességgel nő. Ez a növekvő sebesség azonban csak látszólagos. Amint azt az előbb említettük, a daganat növekedését elméletileg csak a daganatsejtek sejtciklus ideje szabja meg, a sejtek osztódási sebessége változatlan. A daganatnövekedés tehát a daganatos sejt megjelenésétől kezdve elméletileg exponenciális, azaz a daganat szabályos időközönként megkettőzi a tömegét. Radiológiai eszközökkel való kimutathatóságának a kezdetekor az 1 g tömegű daganat nagyjából 1×10^9 sejtet tartalmaz, amely sejtszám a klonális eredetű 30 sejtosztódás következtében jött létre. Az 5. fejezetben említettük, hogy ellentétben a kemotoxikus ágensek citotoxikus hatásával, az ionizáló sugárzással sosem tudjuk az összes besugárzott sejtet elpusztítani, mindig csak egy bizonyos hányadára tudjuk a túlélő sejtek számát csökkenteni. Az imént említettük, hogy 1 g daganattömeg nagyjából 1×10^9 sejtet tartalmaz. Az eredményes sugárterápia során akkora dózissal kell az 1 g tömegű daganatot kezelnünk, amely 1×10^{10} -ed részére csökkenti a túlélő sejtek számát.

A daganat tényleges növekedési ütemét, a térfogat megkettőződési idejét felületesen elhelyezkedő tumorok esetében például vonalzóval, tolómérővel, mélyebben fekvő tumoroknál pedig különböző radiológiai eljárásokkal viszonylag könnyen mérni tudjuk.

A mérések szerint szerencsére a daganat térfogatának megkettőződési ideje a valóságban nemcsak a daganatsejtek osztódási idejének a függvénye, hanem több más tényező is befolyásolja. Az esetek többségében még az azonos patológiai típusba tartozó daganatok növekedési üteme is jelentős különbségeket mutat, nagyjából normál eloszlást követ. Egy adott daganattípuson belül is vannak viszonylag gyorsan, viszonylag lassan, illetve átlagos sebességgel növekedő daganatok. Emberi emlődaganatok esetében az átlagos térfogat megkettőződési idő 96 nap, de az egyéni tumor térfogat duplázódási értékek a 70-130 nap között szórnak. A vastagbél és a végből tumorok igen lassan nőnek átlagos

térfogat megkettőződési idejük 400-950 nap között van, az átlag több mint 600 nap. Azt is elmondhatjuk, hogy a metasztázisok térfogat megkettőződési ideje mindig jóval rövidebb, mint a primer tumor megfelelő paramétere. Ennek részben abban lelhetjük meg a magyarázatát, hogy valószínűleg az agresszívebben osztódó daganatsejtek tapadnak meg könnyen más szövetekben, illetve pedig abban, hogy az új környezet (tüdő, máj, agy, stb.) kedvezőbb körülményeket nyújt a daganatnövekedéshez. A daganatok növekedési sebessége befolyásolhatja az alkalmazandó sugárterápiás modalitást is.

A következőkben a daganatok növekedésére vonatkozó ismereteket kívánjuk röviden összefoglalni és ismertetjük azokat az eljárásokat, amelyekkel még a sugárterápia kezdete előtt meg tudjuk becsülni a daganatok növekedési képességét.

11.2.1. A daganatok összetételét alkotó sejtek

A megelőzőekben ismertettük, hogy a daganatok klonális eredetűek, így elméletileg a daganat teljes tömegét folyamatosan osztódó sejtek alkotják. A gyakorlatban azonban legalább négy különböző összetevő jelenléte figyelhető meg a tumorokban. Ezek a folyamatosan osztódó daganatos őssejtek, a nyugalmi állapotban lévő daganatsejtek, a differenciálódott daganatsejtek, valamint a daganatos sztróma. A négy összetevő közül a daganatos őssejtek azok, amelyek szaporodásuk révén hozzájárulnak a daganat tömegének, térfogatának folyamatos növekedéséhez. Ezeket a sejteket mindenképpen el kell pusztítanunk a sugárterápia során, ennek hiányában a sugárterápia eredményessége csak időleges. Az osztódásban lévő daganatsejtek egy része kikerülhet az osztódási ciklusból, részben a nagy tömegű daganat elégtelen vérellátása, és így tápanyag, valamint oxigénnel való ellátatlansága miatt. Ezek a sejtek nem osztódnak, a sejtciklus G0 fázisában vannak, azonban egy jelentős ideig még életben maradnak, és amennyiben tápanyag- és oxigén ellátásuk javul, például azért, mert a sugárterápia során a daganat térfogata csökken, akkor ezek a sejtek még visszaléphetnek a folyamatosan osztódó sejtpopulációba. Így ezeket a sejteket szintén el kell pusztítanunk a sugárterápiával. A daganatos sejtek egy része differenciálódási folyamaton megy át, olyan morfológiai jeleket mutatnak, mint a differenciálódott normál sejtek. Ezek a sejtek már végérvényesen elhagyták az osztódási ciklust, elvesztették osztódó képességüket, így ezeket a sejteket már szükségtelen a sugárterápia során elpusztítanunk. Végül, de nem utolsósorban, amint azt már említettük a daganatos sejtek szaporodásához, a daganatnövekedéshez elengedhetetlen a tápanyagokat, az oxigént szállító erek jelenléte. Emellett a legtöbb daganat rendelkezik egy kötőszöveti támaszték rendszerrel. A legtöbb daganaton belül általában kisebb-nagyobb mértékben ki tudjuk mutatni az immunrendszer sejtjeit is. Ezek a normál, nem daganatos sejtek együttesen alkotják a daganat-sztróma összetevőit. A sztróma sejtjei tehát normál sejtek, elpusztításuk nem feltétlenül szükséges a sugárterápia során. Amennyiben azonban a daganat érellátását károsítani tudjuk a besugárzással, akkor az jelentős mértékben elősegítheti a daganatterápiát.

11.2.2. A daganat növekedését befolyásoló tényezők

A daganat térfogatának növekedéséhez a fent említettek szerint a folyamatosan osztódó daganatsejtek járulnak hozzá. A daganat növekedési sebességét jelentős mértékben befolyásolja ezen sejtek osztódási ideje, illetve az, hogy a daganat tömegének milyen arányát, hányad részét képezik az osztódó sejtek, vagy másképpen nevezve a növekedési frakció. A legtöbb daganat esetén számolnunk kell azzal is, hogy a daganat térfogatának változását befolyásolhatja a sejtvesztés is. A sejtvesztés bekövetkezhet a daganatos sejtek apoptózissal bekövetkező pusztulása miatt és az immunrendszer sejtjei is elpusztíthatnak egy jelentős mennyiségű daganatsejtet. A sejtvesztéshez járul hozzá a daganatsejtek tápanyag-, vagy oxigén hiány miatt bekövetkező nekrotikus pusztulása is. Emellett a sejtvesztéshez járulnak hozzá a daganatról leszakadó sejtek. A daganatról leszakadó sejtek egy része a vérkeringésbe kerülve más szervekben letapadhat és metasztázisokat okozhat. A metasztázis képzés jelentős mértékben megnehezíti a daganatterápiát. A leszakadó sejtek más része, például gasztrointesztinális daganatok esetén kiürülhet a szervezetből, ezáltal igencsak csökkentve a daganattérfogat megkettőződési idejét. A sejtvesztés jelentős mértékben különbözik az egyes daganatok között. Emberi limfómák, szarkómák esetében viszonylag csak kis sejtvesztéssel (30-40 %) számolhatunk, ezzel szemben gyerekkori daganatok, vagy fej-, nyaki tumorok esetében a sejtvesztés elérheti a 80-85 %-ot is. Colorectális carcinomáknál a sejtvesztés akár a 96 %-ot is meghaladhatja.

A daganatos sejtek sejtciklus ideje a különféle daganatokban a legszélesebb skálán mozoghat. A gyorsan osztódó daganatokban a sejtciklus időtartama 14-15 napra tehető. Lassan osztódó daganatok esetében a sejtciklus idő akár a 150-200 napot is meghaladhatja. Az 5. fejezetben említettük, hogy a sejtciklus hosszát alapvetően a G1 fázis időtartama szabja meg, mivel a G2, S és M sejtciklus fázisok időtartama nagyjából azonos a gyorsan, illetve lassan osztódó sejtek esetében. A lassan osztódó daganatsejtek sugárrezisztensek lehetnek a G1 fázis viszonylag magas rezisztenciája miatt. A daganatos sejtek sejtciklus ideje befolyásolja a sugárterápia következtében kialakuló tumor térfogat csökkenés lefolyását is. Ugyancsak az 5. fejezetben említettük, hogy a sugárzás kiváltotta sejthalál leggyakoribb formája a mitotikus katasztrófa, vagyis a sugársérülést elszenvedett sejtek, akár néhány osztódási cikluson átmenve pusztulnak el. Ebből következően a lassan osztódó sejtekből álló daganatokban a tumor térfogatcsökkenése csak lassan következik be a sugárterápiát követően. A lassú tumor térfogatcsökkenés, így nem feltétlenül jelenti azt, hogy az adott daganat rezisztens a sugárterápiára, egyszerűen a sejthalál csak lassan következik be.

11.2.3. A daganatok proliferatív szerveződésének meghatározására alkalmas paraméterek, eljárások

Az elmondottakból nyilvánvaló, hogy a sugárterápia során igen előnyös lenne, ha ismeretekkel rendelkeznénk a daganatok proliferatív szerveződéséről. Több olyan eljárás is a rendelkezésünkre áll, amellyel becsülhetők, adott esetben meghatározhatók a daganat összetételét adó sejtek arányai, illetve a daganat növekedését befolyásoló tényezők.

A *daganat térfogat megkettőződési idejét* (T_d), ahogy említettük mélyen fekvő tumorer esetében különböző radiológiai eljárásokkal, például komputer tomográffal (CT) tudjuk tanulmányozni.

A daganatban jelenlévő osztódó sejtek arányára, a növekedési frakció mértékére adhat információt a *jelölési (labelling) index* (LI), illetve a *mitotikus index* (MI) meghatározása. A jelölési index azt mondja meg, hogy a sejtek hányad része van a sejtciklus S fázisában, míg a mitotikus index a mitózisban lévő sejtek arányára vonatkozóan ad információt. A mitotikus index meghatározásához egyszerűen mintát kell vennünk a daganatból, vagy adott esetben *in vitro* növekvő sejtekből, és meg kell határozni, hogy a sejtek hányad részében látunk kromoszómákat. A mitotikus index (MI), a mitotikus fázis időtartama (T_M) és a sejtciklus idő (T_C) között az alábbi összefüggés áll fenn:

$$MI = \lambda T_M / T_C$$

A λ korrekciós tényező értéke attól függ, hogy az adott időpillanatban a vizsgált sejtpopuláció milyen megoszlásban helyezkedik el a sejtciklus egyes fázisaiban, értéke általában 0,693 és 1 között van, nem befolyásolja jelentősen a mitotikus index értékét. Az 5. fejezetben említettük, hogy a mitotikus fázis ideje közel azonos (0,5-1 óra) a különböző sejtciklus idővel rendelkező sejtek esetében is. Ez alapján, jóllehet jelentős hibával, becsülhető a sejtosztódás időtartama is.

A jelölési index is viszonylag könnyen meghatározható *in vitro* növekvő sejtekben. A sejtekhez ekkor rövid ideig olyan, radioaktív izotóppal (radioaktív timidin), vagy fluoreszcens festékkel (bromo-, vagy jodo-dezoxiuridin) jelölt vegyületet adunk, amely a DNS szintézis során beépül a sejtek DNS-ébe. Az anyag adása után rövid idővel mintát veszünk és radioaktív vegyület esetén autoradiográfiával, fluoreszcens minta esetén áramlási citométerrel meghatározzuk az S fázisban lévő sejtek arányát. Az eljárás adott esetben daganatos betegekben is kivihető, a biopsziás mintavétel előtt rövid idővel kell a betegnek intravénás injekcióval beadni a megfelelő vegyületet. Az eljárás, még radioaktív izotópok alkalmazása esetén is, teljesen ártalmatlan a betegre nézve, jóllehet a biopszia kellemetlen lehet. A jelölési index (LI), az S fázis időtartama (T_S) és a sejtciklus idő (T_C) között az alábbi összefüggés áll fenn:

$$LI = \lambda T_S / T_C$$

Az 5. fejezetben ugyancsak említettük, hogy az S fázis ideje is közel azonos (6-10 óra) a különböző sejtciklus idővel rendelkező sejtek esetében is. Ez alapján – jelentős hibával – becsülhető a sejtosztódás időtartama is.

A sejtciklus összes fázisának az idejét az úgynevezett *jelölt mitózis százalék* (percent labelled mitosis) technikával határozhatjuk meg. Az eljárás viszonylag könnyen kivihető sejtkultúrában növekvő sejtek esetében. Ekkor a sejteknek a jelölési index meghatározása során említett timidin származékot adjuk rövid ideig. A jelölt anyag DNS-be való beépülését csak rövid ideig engedjük, majd nagy mennyiségű nem jelölt timidint adunk, amely meggátolja a jelölt timidin további beépülését. Ezáltal azt biztosítjuk, hogy kizárólagosan csak az éppen a sejtciklus S fázisában lévő sejtek jelölődnek meg. Ezt követően szabályos időközönként mintákat veszünk a sejtekből és meghatározzuk a jelölés megjelenését, eltűnését a mitotikus fázis kromoszómáiból. Az az időtartam, amennyi alatt a jelölés eléri az M fázist, egyenlő lesz a G2 fázis időtartamával. Az ettől az időpillanattól addig eltelt idő, amely alatt a mitotikus fázisban az összes kromoszóma tartalmazni fogja a jelzést, egyenlő lesz a mitózis, az M fázis hosszával. Azon idők közti különbség, amikor a jel megjelenik a kromoszómákban, illetve a jel elkezd elhagyni a kromoszómákat (már nem az összes kromoszóma jelölt) az S fázis időtartamát mutatja. Az az idő pedig, amelyik aközött telik el, hogy a jel először, illetve másodszor jelenik meg a kromoszómákban a teljes sejtciklus idővel egyenlő. Az eljárással így meghatározható a teljes sejtciklus idő, a G2, az S illetve az M fázisok időtartama is. Az eljárás során közvetlenül nem tudjuk mérni a G1 fázis időtartamát, viszont azt számolni tudjuk, ha a sejtciklus időtartamából kivonjuk az S, G2 és M fázisok időtartamát. Az eljárás a többszöri mintavétel miatt igen megterhelő a daganatos betegek számára, ennek ellenére több esetben is alkalmazták emberi daganatok sejtciklus idejének a meghatározására.

Potenciális tumor térfogat megkettőződési idő (T_{pot}) azt az időtartamot mutatja meg, amennyi idő alatt az adott daganat optimális esetben meg tudja kettőzni a térfogatát. A potenciális tumor térfogat megkettőződési idő egyenlő lenne a sejtciklus idővel, amennyiben a tumor csak folyamatosan osztódó sejtekből állna. A T_{pot} idő meghatározásának az lenne a jelentősége, hogy a rövid tumor térfogat megkettőződési idővel rendelkező daganatok esetén gyorsított sugárterápiát lenne ajánlatos használni. A potenciális tumor térfogat megkettőződési idő az alábbi képlettel számolható:

$$T_{pot} = \lambda T_S / LI$$

A jelölési indexet a fentiekben leírt módon egyetlen mintavétellel meg lehet határozni, az S fázis idejének pontos meghatározásához azonban a jelölt mitózis százalék eljárást kellene alkalmazni, ami a sorozat mintavétel miatt nyilvánvalóan nem lehet megoldás daganatos betegekben. Az S fázis időtartama azonban viszonylag jól becsülhető az úgynevezett relatív elmozdulás (relative movement method) mérésének módszerével. Az eljárás során fluoreszcens anyaggal jelölt timidin származékot adnak a betegnek, majd 4-8 órával később egyetlen egy biopsziás mintát vesznek. A mintából áramlási citométer

segítségével meghatározzák a jelölés időpontjában S fázisban lévő sejtek arányát. A DNS szintézis során a sejtek DNS tartalma megkettőződik. Ha a G1 fázisban lévő sejtek DNS tartalmát 0,5-nek tekintjük, akkor a G2 fázisban lévő sejtek DNS tartalma 1 lesz. Ezáltal meghatározható, hogy a mintavétel időpontjában a sejtek hányad része volt a sejtciklus G1, illetve G2 fázisában. A sejtek DNS tartalma könnyen meghatározható a biopsziás mintából áramlási citométerrel. Az is meg határozható, hogy a jelölés óta eltelt időben az S fázisban beépült jel hányad része érte el a G2, illetve a G1 fázist. Ebből és az eltelt időből becsülhető az S fázis időtartama.

Korábban említettük, hogy a tumor térfogat megkettőződési idejét alapvetően befolyásolja az, hogy a daganaton belül a sejtek hányad része képes folyamatos osztódásra, mekkora az úgynevezett *növekedési frakció* (growth fraction, GF). A növekedési frakció értékét megkapjuk, ha a folyamatosan osztódó, proliferálódó (P) sejtek számát elosztjuk a daganatban lévő összes sejt számával:

$$GF = P/(P + Q)$$

Q (quiescent) a nyugalmi állapotban lévő sejtek számát mutatja. A növekedési frakció meghatározásához egy sejtciklus időn keresztül folyamatosan jelölnünk kell a sejteket a mintavétel előtt.

A *sejtveszteség faktor* (Φ) azt mutatja meg, hogy a daganatnövekedés során a daganatsejtek hányad része vesztődik el a daganatból. A sejtveszteséget az alábbi képlettel számolhatjuk:

$$\Phi = 1 - T_{pot}/T_d$$

A daganatnövekedésre jellemző paramétereket több klinikai vizsgálat során is meghatározták. Az eredmények jelentős szórást mutatnak. Becslések szerint fej-nyaki tumorok esetében a potenciális tumor térfogat megkettőződési idő (T_{pot}) 4 nap, a sejtveszteség (Φ) eléri a 90 %-t, így a tényleges tumor térfogat megkettőződési idő (T_d) 45 nap. Kolo-rektális, emlő és prosztatata daganatok esetében a T_{pot} idő nagyjából 4, 9 és 28 nap; a sejtveszteség 96, 89 és 95 százalék, míg a tényleges tumor térfogat megkettőződési idő körülbelül 90, 82 és 1100 nap. Gyerekkori tumoroknál és limfomáknál, sajnos agresszívebb tumor növekedéssel kell számolnunk. Itt a T_{pot} idő 3-4, illetve 16 nap; a sejtveszteség 82 % és 29 %, a tényleges tumor térfogat megkettőződési idő pedig mindkét daganat esetében 20-22 nap.

A daganatnövekedés vizsgálatára alkalmazott eljárások többsége gyakran valamilyen jelölt anyagot juttat a betegbe, és az egyes növekedési paraméterek meghatározására többszöri mintavétel is szükséges lehet. Ez nyilvánvalóan nem, vagy csak nehezen megvalósítható a klinikumban. Újabban azonban több olyan fehérje markert azonosítottak, amelyek sejten belüli jelenléte, megjelenése a sejtciklus bizonyos fázisaihoz köthető. Ezek a markerek egymás mellett, párhuzamosan egyetlen mintavételből is vizsgálhatók specifikus antitestek segítségével áramlási citometriával, vagy immun-hisztokémiai eljárásokkal.

Ilyen markerek például a Ki67 fehérje, amely jelenléte aktívan proliferálódó sejtekre jellemző, a PCNA (proliferating cell nuclear antigen) fehérje pedig az S fázis során jelenik meg a sejtekben. Az 5. fejezetben említettük, hogy a sejtciklus egyes fázisaiban különböző ciklin fehérjék megjelenésével kell számolnunk. Ezek, és a közeljövőben feltehetőleg azonosításra kerülő más marker fehérjék mérése nagy valószínűséggel lehetővé teszi, hogy a tumor növekedés jellemző paramétereit egyetlen, a daganat diagnózisához amúgy is szükséges biopsziás mintából meg tudjuk határozni.

11.3. Összefoglalás

A normálszövetekben kialakuló sugárkárosodások megjelenési ideje és dózis-függése a proliferatív szerveződés függvénye. A gyorsan megújuló szövetek általában hierarchikus szerveződésűek, a tünetek látencia ideje nem függ a dózistól, a funkcionális sejtek életideje szabja meg a mellékhatások megjelenési idejét. A lassan megújuló szövetek szerveződése általában flexibilis, a károsodások megjelenési ideje dózis-függő. A károsodott szövetek sejt-proliferációja felgyorsul. A sugárkárosodások kialakulásában alapvető szerepet játszik a klonogén sejtek pusztulása, esetenként hozzájárulhat az erek sérülése és a késői mellékhatások kialakulása szempontjából a beinduló citokin kaszkád is fontos lehet. A funkcionális tolerancia a szövet szerkezeti felépítésétől függ, befolyásolja a besugárzott térfogat nagysága.

A tumor növekedés nyomon követése elősegíti a daganat progresszió, valamint a sugárterápiára adott válasz megítélését. A daganatok növekedése exponenciális. A daganat növekedését a sejtciklus idő, a növekedési frakció, valamint a sejtvesztesség befolyásolja. A tumor térfogat megkettőződési ideje több hónap, vagy év is lehet.

Irodalomjegyzék

- [1] Gázsó L, Sáfrány G, Köteles Gy: Az ionizáló sugárzás biológiai hatásai. "Sugár-egészségtan" (szerk. Köteles György) Medicina, Budapest, p57-112. 2002.
- [2] Hall EJ: Radiobiology for the radiologist Fifth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (PA), 2000.
- [3] Hall EJ and Giaccia AJ: Radiobiology for the Radiologist. Sixth Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006.
- [4] IAEA. Radiation biology: A handbook for teachers and students. International Atomic Energy Agency, 2010. <http://www.iaea.org/books>
- [5] Joiner M and van der Kogel A (editors): Basic Clinical Radiobiology. Arnold, London, England, 2009.
- [6] Nias AHW: An Introduction to Radiobiology. Second Edition. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England, 2000.
- [7] Polgár Cs, Major T, Sáfrány G: Sugárterápia. „Az Onkológia Alapjai” (szerk. Kásler M), Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, p123-148. 2011.
- [8] Sáfrány G: A sugárbiológia alapjai. „Nukleáris Medicina” (szerk. Szilvási I), Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, p79-92. 2010.
- [9] Steel GG (editor): Basic Clinical Radiobiology. Third Edition, Arnold, London, UK, 2002.

12. fejezet

A frakcionált sugárterápia sugárbiológiai alapjai, a lineáris-kvadratikus sugárhatás modell jelentősége, alkalmazása a sugárterápiában

Pesznyák Csilla és Fekete Gábor

Az ionizáló sugárzás elnyelt dózisének hatását vizsgálhatjuk a túlélő sejtek számának meghatározásával, vagy a tumor méretének változásával, illetve az egészséges szövetekben létrejövő korai és késői hatások segítségével. A sejtszintű hatást sejt túlélési modellekkel írhatjuk le, és statisztikai módszerekkel számolhatjuk ki, míg a klinikai megközelítés a besugarazott szövetekben tapasztalható károsodást méri, osztályozza egységesített szempontok, skálák, illetve a mellékhatások fajtái, azok súlyossága szerint. Az első típusú leírást, megközelítést mechanisztikusnak, míg az utóbbit fenomenologikusnak nevezik.

Ezen modellek gyakorlati alkalmazásakor nem szabad figyelmen kívül hagyni néhány általános feltételezést:

1. Minden szervezet minden sejtje egyformán reagál a sugárzásra.
2. Azonos frakciódózisok azonos hatást váltanak ki, ha elegendő idő telik el az egyes frakciók között.
3. Besugárzást követően a sejtek túlélése a Poisson-statisztikát követi.

12.1. A sugárzás biológiai hatásának vizsgálata a múlt-században

Már az 1930-as években több kísérletet végeztek a sugárzás korai és kései szövetkárosító hatásának vizsgálatára. A Frankfurter Egyetem kutatója, Reisner bőr besugárzást végzett $2 \times 2 \text{ cm}^2$ -es röntgenmezőkkel, különböző frakcionálási sémákkal, és vizsgálta az erythema kialakulását frakcionált sugárzás hatására. A megfigyelési eredményeket összehasonlítva a kontrollcsoportokkal megállapította, hogy a frakciódózis nagyságának jelentős szerepe van a bőr korai károsodásának kialakulásában. Ezzel egy időben a Zürichi Egyetem kutatója, Miescher a sugárzás kései hatását tanulmányozta nyulakon. A 15 hónapos követési idő alatt olyan kései mellékhatásokat figyelhetett meg, mint a depiláció, nekrozis, atrófia, hyperkeratosis. Miescher eredményeit felhasználva és a teleangiectasia kialakulásának megfigyeléséből származó adatok segítségével Holthusen 1936-ban először határozta meg a sugárzási dózis-válasz görbét. Strandqvist kísérleteit 1933-1941 között végezte Svédországban, összesen 280 röntgenterápiával kezelt bőr és ajak tumoros beteget vizsgált. 1933-37 között vizsgált 91 betegből 5 esetben figyelt meg tumor kiújulást és 14 esetben szövődményeket. A kezelések időtartama csak egy esetben haladta meg a 14 napot.

Az eredmények alapján definiált egy dózis-idő szóráseloszlás-diagramot, amiből megállapította, hogy a vonal alatti tartományba esők esetében a kiújulás dominál, a felette lévők esetében a szövődmények száma növekszik. Feltételezte, hogy a mellékhatások tekintetében fontos szerepe van az összdózisnak és a kezelési idő hosszának, és a kezelések e két paraméterrel jól jellemezhetőek, de még nem vette figyelembe a frakciódózis nagyságának hatását. Strandqvist logaritmikus skálán ábrázolta az összdózsist a teljes kezelési idő függvényében és ebből a következő összefüggést határozta meg:

$$D = konstans T^{0,22}$$

ahol a T az első és utolsó kezelés között eltelt napok száma. Egy frakcióban történő kezelés esetén ez 0,35 nap volt, míg a 0,22 kitevő a *recovery exponent* nevet kapta.

1949-ben Cohen továbbgondolta Strandqvist elméletét és az egy frakcióban történő kezelés esetében a 0,35 nap helyett a T 1 nap lett, így a kitevő 0,22-ről 0,33-ra változott normálszövet esetében.

Ellis 1969-ben foglalta össze a fenti eredményeket. A logaritmikus skálán mutatott vonalak alapján arra a következtetésre jutott, hogy fordított arányosság áll fenn a kezelés időtartama (T) és a teljes dózis, ebből kifolyólag a frakció száma (N) között. A következő matematikai képlettel foglalta össze:

$$D = NSD N^{0,24} T^{0,11}$$

ahol, D az összdózis, NSD a névleges standard dózis (Nominal Standard Dose), feltételezve, hogy bármely klinikai esetekben állandó.

Kifejezve az NSD-t a következő képletet kapjuk:

$$NSD = D N^{-0,24} T^{-0,11}$$

12.1.1. Kumulatív dózis válasz (Cumulative Response Dose, CRE)

Az NSD a definíció alapján az egészséges szövetek toleranciájának figyelembe vételére szolgál. Az NSD képletben N a frakciósám, ami figyelembe veszi az egészséges szövetek toleranciáját, T a megfelelő kezelési idő. Kirk és mtsai feltételezték, hogy az n valamekkora frakciósám, és t a hozzá tartozó idő. Az n ebben az esetben csak részben veszi figyelembe a szövetek toleranciáját, ezt az egyenletet nevezték el kumulatív dózis válasznak (Cumulative Response Dose — CRE):

$$CRE = D \cdot n^{-0,24} \cdot t^{-0,11}$$

ahol, a D az összdózis ($D = n d$, d frakciódózis). Ha ezt behelyettesítjük az előző egyenletbe, akkor:

$$CRE = n d n^{-0,24} \frac{t^{-0,11}}{n^{-0,11}} n^{-0,11} = d n^{1-0,24-0,11} x^{0,11}$$

ahol, $x = t/n$ a kezelések közötti átlagos intervallum, tehát a

$$CRE = d n^{-0,65} x^{0,11}$$

A CRE-képlet segítségével próbálták az empirikus NSD-képletet általános formában felírni.

12.1.2. Orton-Ellis modell

Az NSD-modell módosított változata, más néven nevezik még TDF – (Time-Dose Factor) – modellnek is, a következő képlettel írható le:

$$TDF = d^{1,538} X^{-0,169} 10^{-3}$$

ahol, X a kezelési idő (t) és frakciódózis (d) hányadosa.

12.1.3. NSD, CRE klinikai alkalmazhatósága

Ellis és mtsai feltételezték, hogy az egészséges szövetekben bekövetkező sugárreakciók a kötőszövetben bekövetkező sérülések miatt jönnek létre. Abból indultak ki, hogy a test vázát vagy alapját – leszámítva az agyat és a csontot – kötőszövet alkotja, s ennek sérülése, illetve helyreállítódási képessége szabja meg az egészséges szövetek reagálását a besugárzásra. Minden kötőszövetet tartalmazó szövetben a fibroblasztok sérülése radiogén

mellékhatásra vezet, és az adott szövetre jellemző őssejtek élettartama, pusztulásának mértéke és migrációs kapacitása is lényeges.

Az Ellis formula hibái:

- alulbecsülte a késői mellékhatások előfordulási gyakoriságát.
- nem vette figyelembe, hogy a kezelési idő alatt beindul a sejtek repopulációja, ami a lokális kontroll szempontjából kedvezőtlen, viszont a fellépő akut sugárkárosodások számát és súlyosságát csökkentti.

Az 1980-as évek elejéig ezt az elméletet alkalmazták a klinikai gyakorlatban, míg 1982-ben Thames publikációja szükségessé tette a korábbi empirikus modell felülvizsgálatát. Thames egerek besugárzását követő normálszöveti károsodást vizsgált a frakció- és összdózis összefüggésében. Az eredmények alapján arra a következtetésre jutott, hogy különbséget kell tenni az akut (korai) és késői normálszöveti károsodás között, mivel a tapasztalt késői mellékhatások lényegesen jelentősebbek voltak a vártnál.

12.2. Túlélő frakció

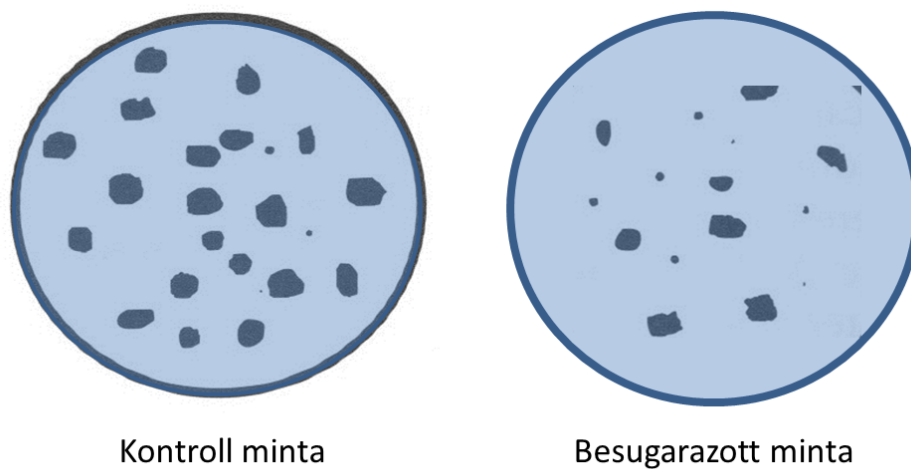
A sejtek különböző túlélési modelljei a klasszikus találat-elmélet korrekcióján alapulnak. Alapjuk az emlős sejtek ionizáló sugárzás hatására bekövetkező válaszána vizsgálatára jól definiált laboratóriumi körülmények között. A sejtenyészeteket különböző dózissal besugarazva a túlélő sejtek számát vizsgálják. Eredményként az úgynevezett túlélési görbét elemzik, amely a túlélő hányadot (Surviving Fraction — SF) ábrázolja a különböző dózisok függvényeként fél-logaritmikus grafikonon.

12.2.1. Túlélő frakció (túlélő hányad) — Surviving Fraction — SF

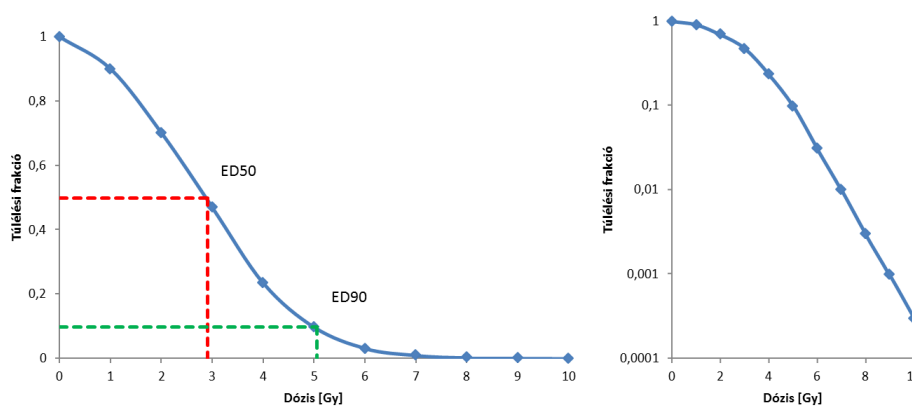
A következő kísérlettel határozták meg a túlélő hányadot (SF): kezdetben volt két sejt kolóniánk (12.1. ábra), az egyik 100 kontroll sejtet tartalmazott, a másik 400 besugarazott sejtet, bizonyos idő után megszámozták a kolóniákat, és a kontrollcsoportból 20-at találtak élve, $20/100 = 0,2$, a sugárzással kezelt kolóniában 8 élő sejt volt, tehát $8/400 = 0,02$.

$$SF = \frac{\%besugarazott}{\%kontroll} = \frac{0,02}{0,2} = 0,1$$

Amennyiben az eredményeket grafikusán ábrázoljuk, megkapjuk a sejtek dózis-hatás görbéjét, ami a sejt populáció sugárérzékenységét jellemzi, illetve a sugárzás hatására bekövetkező sejthalált. A túlélési görbe ábrázolható lineáris és logaritmikus skálán is, amit a 12.2. ábrán látható.



12.1. ábra. Kontroll és besugározott sejtkolóniák.



12.2. ábra. A túlélési görbe ábrázolása lineáris és logaritmus skálán.

A dózis-hatás görbék a vízszintes tengelyen az elnyelt dózist, a függőleges tengelyen (jobb oldalon logaritmus skálán) a túlélő sejtek hányadát mutatják.

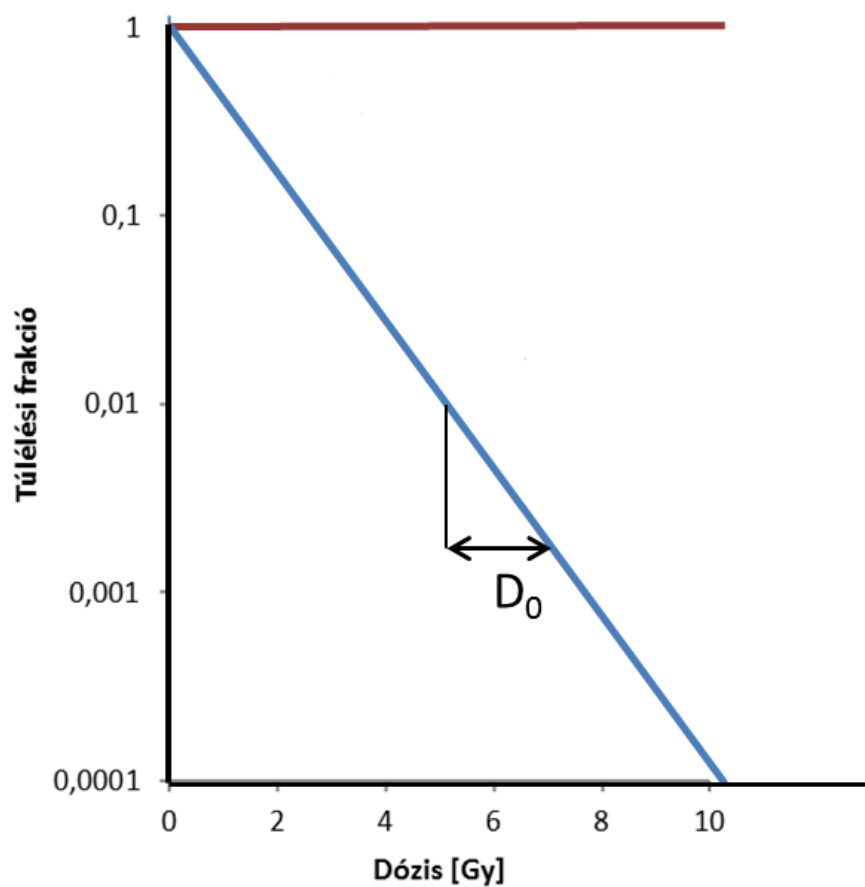
12.3. Target elmélet

A legegyszerűbben úgy tudjuk elképzelni a sugárzás sejtpusztító hatását, ha feltételezzük, hogy a DNS-en belül vannak olyan specifikus célpontok (*targetek*), amiket, ha a sugárzás eltalál, akkor inaktiválódnak és a sejt elpusztul. Két elmélet keletkezett ebből a

megközelítésből, az egyik a *single-target* modell, amely szerint a sejtnak csak egy speciális célpontja van, és a *multitarget* modell, eszerint egy sejtben belül több specifikus célpont található. A második modell jobban megközelíti a valóságot.

12.3.1. Single-target modell

Ez a legegyszerűbb elmélet, amely feltételezi, hogy egy sejtben belül egy specifikus target található, aminek elpusztításához egy találat elég, ezt „egy target – egy találat” elméletnek nevezzük. Grafikus ábrázolása a 12.3. ábrán látható.



12.3. ábra. Az „egy target - egy találat” elmélet grafikus ábrázolása.

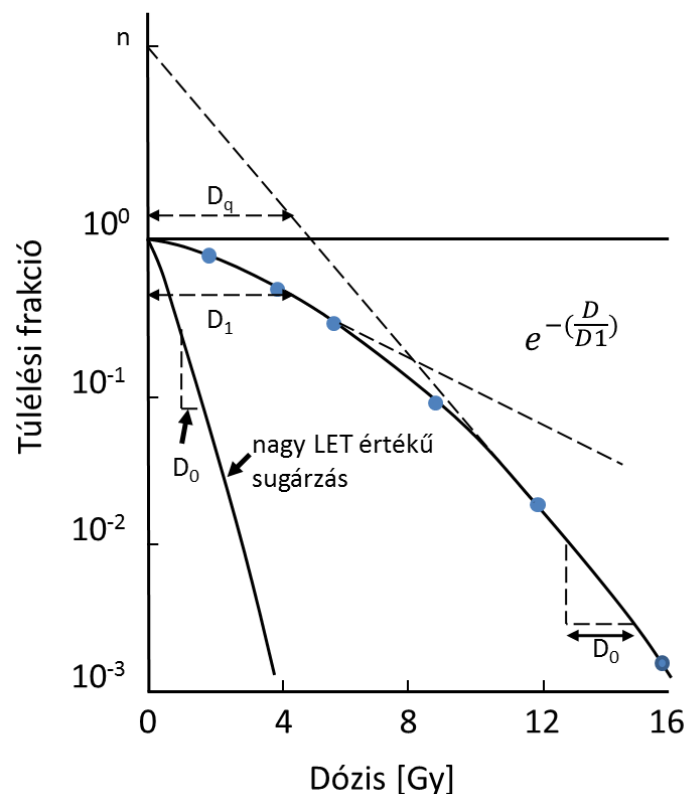
Az esemény valószínűségét Poisson-eloszlással a következő képlettel írhatjuk fel:

$$p(\text{túlélés}) = p(0 \text{ találat}) = e^{-\frac{D}{D_0}}$$

D_0 az exponenciális szakasz meredekségének reciprokát jellemző szám (a sejtpopulációra jellemző inaktivációs állandó), azt a Gy-ben kifejezett sugárdózist jelenti, mely a túlélő sejtek mennyiségét $1/e = 0,37$ -ed részére csökkenti. D_0 emlős sejtekben 0,5-1,8 Gy. Ez a modell feltételezi, hogy a γ - vagy röntgensugárzás hatására a sejtek pusztulása egyenesen arányos az elnyelt sugárdózissal a leadott dózis teljes tartományában, ami azonban nem felel meg a kísérleti eredményeknek.

12.3.2. Multitarget modell

Ennél a modellnél a sejt n számú targetet tartalmaz, egy találat elég ahhoz, hogy egy target elpusztuljon, de a sejt pusztulásához minden targetet találat kell, hogy érjen. A modell grafikus ábrázolása a 12.4. ábrán látható.



12.4. ábra. A multitarget modell grafikus ábrázolása.

Az esemény valószínűségét Poisson-eloszlással, a következő képletekkel írhatjuk fel: Annak valószínűsége, hogy nulla találat érte a sejt valamelyik targetjét:

$$p(0 \text{ találat}) = e^{-\frac{D}{D_0}}$$

tehát, annak valószínűsége, hogy a target inaktivált (a sejt elpusztult)

$$p(\text{targetinaktivált}) = 1 - e^{-\frac{D}{D_0}}$$

mivel n céltárgy van a sejtben, ezért annak valószínűsége, hogy mind az n darab target inaktivált:

$$P(n \text{ targetinaktivált}) = \left(1 - e^{-\frac{D}{D_0}}\right)^n$$

A multitarget modell a túlélési görbe kezdeti és végső lineáris szakaszát az egyes szakaszok meredekségével jellemzi. A meredekség jellemzője a végső szakaszon a D_0 dózis, ez a mennyiség azt a Gy-ben kifejezett sugárdózist jelenti, mely a túlélő sejtek mennyiségét $1/e = 0,37$ -ed részére csökkenti, tehát a sejtek túlélését 37 %-ra csökkenti. A középső görbült szakasz esetében a sejtpusztulás a leadott dózis négyzetével arányos. E szakasz jellemzésére két paramétert alkalmazunk. Mindkét paramétert, úgy határozhatjuk meg, ha a túlélési görbét meghosszabbítjuk az y-tengely (függőleges) felé. Azt a pontot, ahol a meghosszabbított vonal az y-tengelyt metszi, extrapolációs számnak nevezzük és n -nel jelöljük. A másik paramétert kvázi küszöbdózisnak nevezzük (D_q), értékét úgy határozzuk meg, hogy a 100 %-os túlélési értéknél párhuzamos egyenest húzunk a vízszintes x-tengellyel, és ahol az egyenes metszi a túlélési görbe lineáris szakaszának meghosszabbítását, az lesz a D_q értéke. Az extrapolációs szám (n), a D_0 és a D_q között a következő matematikai összefüggés áll fenn:

$$\ln n = \frac{D_q}{D_0}$$

A multitarget modell pont a sugárterápia szempontjából legfontosabb dózistartományban (1–3 Gy) nem ad megbízható leírást (az a görbületi szakasz), ezért a klinikai alkalmazása nem terjedt el.

12.4. Lineáris-kvadratikus (LQ) modell

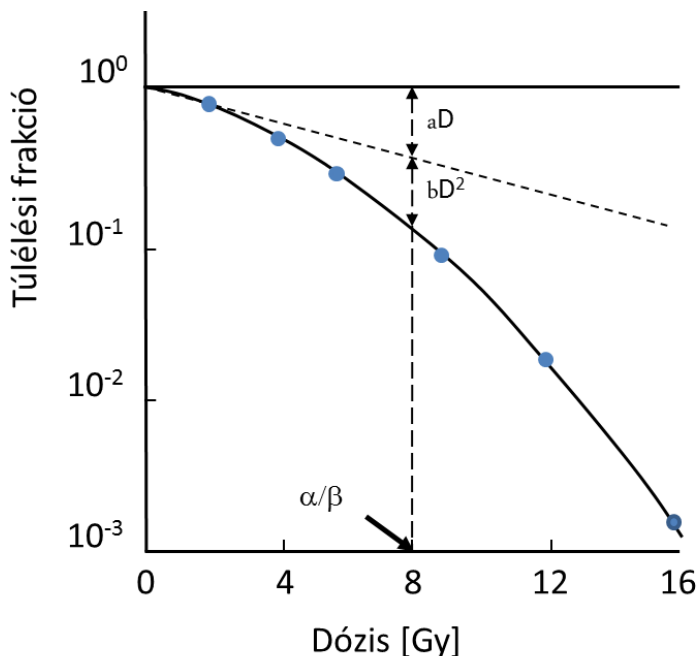
A lineáris-kvadratikus biológiai modellt Chadwick és Leenhous írta le 1981-ben, a modell tulajdonképpen a klasszikus találatelmélet korrekciója, a DNS kettős láncú töréséhez vezető mechanizmusok bekövetkezésének valószínűségét határozza meg különböző módosító tényezők figyelembevételével, segítségével számítható a biológiailag effektív dózis (BED). A modell alkalmazható a klinikumban használatos alacsonyabb dózis-tartományokban (0-3 Gy). Ma kétségtelenül a legjobb modell, de továbbra is csak közelítő leírást ad.

Amennyiben a dózis-hatás görbét logaritmusos skálán ábrázoljuk (12.5. ábra), feltételezve, hogy a túlélési hányad SF (SurvivalFraction) = 1, ha a dózis nulla és a görbére másodfokú polinomot illesztünk, akkor a túlélésre (Survival, S) a következő matematikai leírást kapjuk:

$$\ln(S) = \alpha d + \beta d^2$$

ahol, α dimenziója Gy^{-1} , β -é pedig Gy^{-2} , ahol d és D egyaránt dózis dimenziójú mennyiségek [Gy], míg α/β határozza meg a görbe alakját és a $D_0 = \frac{1}{-\ln(S)}$ tehát, a túlélés valószínűsége:

$$p(\text{túlélés}) = e^{-\alpha d - \beta d^2} = SF_d$$



12.5. ábra. A dózis-hatás görbe ábrázolása logaritmusos skálán.

A sugárbiológiai kutatások bebizonyították, hogy frakcionált sugárterápiában azonos frakciódózisok azonos hatást váltanak ki, így a sugárhatás (E) n számú frakció esetében a következő matematikai képlettel jellemezhető:

$$E = -\ln(SF_d)^n = -n \ln(SF_d)$$

$$E = n (\alpha d + \beta d^2)$$

$$E = \alpha D + \beta D d$$

mivel $D = nd$, ahol D a kezelés összdózisa, d a frakciódózis és n a frakciók száma.

Amennyiben rendezzük a fenti egyenletet:

$$\begin{aligned}\frac{1}{D} &= \frac{\alpha}{E} + \frac{\beta}{E}d \\ \frac{1}{n} &= \frac{\alpha}{E}d + \frac{\beta}{E}d^2 \\ D &= \frac{\frac{E}{\alpha}}{1 + \frac{d}{\alpha/\beta}} \\ \frac{E}{\alpha} &= D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) = BED\end{aligned}$$

A BED biológiailag effektív dózis, ennek segítségével lehet összehasonlítani két különböző sugárterápiás protokoll biológiai hatását. Az utolsó egyenletben a zárójeles kifejezést relatív hatékonyságnak vagy relatív effektív dózissnak (RE) nevezzük, és értéke egységnyi frakciódózisra vonatkozik:

$$RE_f = \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)$$

A biológiailag effektív dózis, BED más formában is megtalálható:

$$BED = \text{összdózis} \times \text{relatív hatékonyság} = D \times RE$$

A biológiailag effektív dózissnak más elnevezései is voltak, mint pl. extrapolált tolerancia dózis (Extrapolated Tolerance Dose – ETD) vagy extrapolált válasz dózis (Extrapolated Response Dose – ERD).

Meghatározott szövet esetében E és α állandó, így két besugárzási protokoll összehasonlíthatóvá válik:

$$D_1 \left(1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta}\right) = D_2 \left(1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta}\right)$$

Amennyiben a tervezett kezelés frakcionálási protokolljában a frakciódózisa $d_2 = 2$ Gy, akkor megkapjuk a biológiai izoeffektív dózis képletét, ennek általános formája:

$$EQD_2 = D \frac{d + \alpha/\beta}{2 \text{ Gy} + \alpha/\beta}$$

Az EQD kifejezés alsó indexe mindig az adott kezelés referencia-dózissát jelöli, ami általában 2 Gy frakciódózissnak felel meg.

A biológiai izoeffektív dózist a szakirodalomban nevezik még normált szöveti dózissnak is (Normalized Tissue Dose – NTD).

Az LQ modellt azért hívják lineáris-négyzetes modellnek, mert a túlélés két összetevőjét különíti el (a sorfejtésben a másodfokú tagig megy el).

Lineáris tagban szereplő állandót alfának (α) nevezik, ennek értéke az egy lépésben kialakuló kettős DNS-lánctörések bekövetkezésének valószínűségét reprezentálja. Az α -effektus tipikus egytalálatos sugárbiológiai történést, letális, azaz irreparabilis sugárkárosodást jelent. A négyzetes tagban szereplő állandót bétának (β) nevezik, a potenciális és a szubletális sérülések bekövetkezésének valószínűségét jellemzi.

A sugárhatásra létrejövő végső biológiai eredmény a két hatás összegződéséből adódik. Besugárzást követően az egészséges szövetekben kialakuló mellékhatásokat az α/β értékkel jellemzik, ez megmutatja, hogy mekkora az a dózis, amikor a sejtpusztulásért 50 %-ban az α komponens, illetve 50 %-ban a β komponens a felelős, tehát ekkor:

$$D = \alpha/\beta$$

Az α/β aránnyal jellemzik a sugárterápiában a szövetek sugárérzékenységét. Az egészséges szöveteket az α/β érték szempontjából két csoportba sorolják, egyik esetben a sugárterápia korai, másik esetben késői mellékhatásait jellemzik.

12.4.1. Az LQ modell kiegészítése a teljes kezelési idő alatt jelenlévő hatásokkal

Az eddigiekben ismertetett LQ modell nem vett figyelembe semmilyen időfaktort, ami az adott kezelésekre jellemző lenne. A késői mellékhatások tekintetében az LQ modell teljesen megfelelő, mivel ebben az esetben az időfaktornak valóban nincs semmilyen hatása, ezért nullának tekinthető. A korai mellékhatások, illetve a tumor elpusztítása szempontjából az időfaktor koránt sem elhanyagolható, és mindig a tumor pusztítása hatékonyságával szemben ellentétes hatású, azaz a kezelés folyamán beindulnak olyan folyamatok, amelyek csökkentik a leadott dózis hatékonyságát. Amennyiben ezeket a folyamatokat nem számítjuk be az összdózis meghatározásakor, előfordulhat, hogy aluldozírozzuk a céltérfogatot, ezzel csökkentve a kezelés eredményességét. Az időfaktort (T) egyszerű módszerrel lehet figyelembe venni, a túlélési görbét leíró egyenletbe kell egy újabb tagot bevezetni, a következő egyenlet alkalmazásával (Barendsen 1982, Travis és Trucker 1987, Jones és mtsai 2001):

$$S = e^{-n (\alpha d + \beta d^2) + \gamma T}$$

$$E = -\ln(S) = n (\alpha d + \beta d^2) - \gamma T$$

$$BED = \frac{E}{\alpha} = n d \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{\gamma T}{\alpha}$$

ahol:

$$\gamma = \frac{\ln 2}{T_p}$$

A BED-ben $\frac{\gamma T}{\alpha} = \frac{\ln 2 T}{\alpha T_p}$ az α dimenziója [Gy^{-1}], γ 1/perc dimenziójú, ahol a T_p a tumoros szövetek átlagos megduplázódási ideje (average doubling time). $\gamma/\alpha = K$, amit *tumor regenerációs faktornak* vagy *repopulációs faktornak* is neveznek.

A T a teljes kezelés ideje, de a klinikai gyakorlatban általában a $(T-T_k)$ alakban alkalmazzák, ahol a T_k az az idő, ami eltelik a kezelés kezdetétől a proliferáció (sejtosztódás) megkezdődéséig, értéke általában 21 nap. Tehát a biológiailag effektív dózis egyszerűbb alakban felírva, az időfaktor figyelembe vételével:

$$BED = \text{összdózis} \times \text{relatív hatékonyság} \times \text{repopulációs faktor} = D \times RE - K T$$

Összefoglalva az előzőekben leírtakat, a kezelési-idő faktor két komponensből áll:

- T_k – a kezelés kezdetétől a sejtosztódásig eltelt idő, Fowler és mtsai alapján értéke emberi tumorok esetében általában 21-32 nap között van.
- T_p – tumoros szövetek átlagos megduplázódási ideje a kezelés alatt, nem szabad összekeverni a T_{pot} – idővel, ami a sugárkezelést megelőzően volt jellemző a klonogén tumor sejtekre.

Az LQ modell brachyterápiás alkalmazását részletesen a 14. fejezet mutatja be.

12.4.2. Az α/β értékei

Az LQ modell egyik legnagyobb bizonytalansági tényezője az α/β értékek meghatározása a különböző szervek esetében. Általában különböző laboratóriumok különböző értékeket mérnek, így sok esetben nehéz eldönteni, hogy melyik értékkel kell számolni. A 12.1. és 12.3. táblázatban igyekeztünk összefoglalni az egészséges szövetekre vonatkozó értékeket a korai és késői mellékhatások tekintetében, míg a 12.2. táblázatban a tumoros szövetekre vonatkozó α/β értékek tüntettük fel. A táblázatokban ugyanarra a szervre mi is több értéket közlünk, feltüntetve az egyes értéket meghatározó kutatókat a teljesség igénye nélkül. Napjainkban is igen nagy vita zajlik a prosztatata tumor α/β értékének meghatározása körül, a táblázatban feltüntetett értékek talán még mindig nem tekinthetők véglegesnek, illetve integrált boost kezelés esetében még kérdéses az alkalmazhatóságuk. A 12.4. táblázatban látható egyes tumorokra jellemző T_p , T_k , α/β , és α számítási értékek.

12.1. táblázat. Az egészséges szövetekre vonatkozó α/β értékeket a korai mellékhatások tekintetében.

Szerv/szövet	Károsodás típusa	α/β [Gy]	Kutató
Bőr	erythema	8,8	Turesson and Thames (1989)
	erythema	12,3	Bentzen et al. (1988)
	bőrszárazság, bőrhámlás	8,0	Chogule and Supe (1993)
	bőrszárazság, bőrhámlás	11,2	Turesson and Thames (1989)
Szájnyálkahártya	nyálkahártya gyulladás	9,3	Denham et al. (1995)
	nyálkahártya gyulladás	15	Rezvani et al. (1991)
	nyálkahártya gyulladás	8	Chogule and Supe (1993)
Vastagbél	egyéb károsodás	9-11	Fowler et al.(2005)

12.2. táblázat. α/β érték különböző tumorok esetében.

Szerv/szövet	α/β [Gy]	Kutató
Fej-nyak tumorok általánosságban	10,5	Stuschke and Thames (1999)
Gége	14,53	Rezvani et al. (1993)
	25-23	Maciejewskiet al. (1988)
Hangszál	13	Robertson et al. (1993)
	9,9	Harrison et al. (1988)
Szájnyálkahártya	6,6	Maciejewskiet al. (1989)
Mandula	7,2	Maciejewskiet al. (1989)
Orrgarat	16	Lee et al. (1995)
Bőr	8,5	Trott et al. (1984)
Prosztata	11	Bentzen and Ritter (2005)
	1,5	Bentzen et al. (1989)
	1,2	Brenner, Martinez et al. (2002)
	1,49	Fowler et al. (2001)
Emlő	4,6	START Trialists Group (2008)
Melanoma	0,6	Bentzen et al. (1989)

12.3. táblázat. Az egészséges szövetekre vonatkozó α/β értékeket a kései mellékhatások tekintetében.

Szerv/szövet	Károsodás típusa	α/β [Gy]	Kutató
Bőr	telangiectasia (értágulat)	2,8	Turesson and Thames (1989)
	telangiectasia (értágulat)	2,6	Bentzen et al. (1990)
	telangiectasia (értágulat)	2,8	Bentzen and Overgaard (1991)
Emlő	fibrózis	1,7	Bentzen and Overgaard (1991)
	kozmetikai elváltozás	3,4	START Trialists Group (2008)
Idegrendszer	fibrózis	3,1	Yarnold et al. (2005)
	brachiális plexopathia	3,5	Olsen et al. (1990)
	brachiális plexopathia	2	Powell et al. (1990)
Gerincvelő	optikai neuropathia	1,6	Jianget al. (1994)
	myelopathia	3,3	Dische et al. (1981)
Szem	szaruhártya sérülés	2,9	Jianget al. (1994)
Bél	szűkület/perforáció	3,9	Deore et al. (1993)
	egyéb károsodás	4,3	Dische et al. (1981)
Tüdő	pneumonitis (tüdőgyulladás)	4,0	Bentzen et al. (2000)
	fibrózis	3,1	Dubray et al. (1995)
Fej-nyak	késői károsodás	3,5	Rezvani et al. (1991)
	késői károsodás	4,0	Stuschke and Thames (1999)
Gége	késői károsodás	3,8	Maciejewski et al. (1986)
Szájgarat	késői károsodás	0,8	Maciejewski et al. (1990)
Vese	késői károsodás	2-2,4	Fowler et al. (2005)
Hólyag	késői károsodás	3-7	Fowler et al. (2005)

12.4. táblázat. Különböző tumorokra jellemző T_p , T_k , α/β és α számítási értékek.

	Fej-nyak tumor	Akut mucositis	Prosztata tumor
T_k [nap]	21	7	7
T_k [nap]	3	2,5	2,5
α/β [Gy]	10	10	1,5
α [Gy $^{-1}$]	0,35	0,35	0,35

12.5. Hyperfrakcionált sugárkezelés

A klinikai gyakorlatban előfordul, hogy a beteget nem a nemzetközileg ajánlott hagyományos 2 Gy frakciódózissal kezelik, hanem eltérnek a klasszikus frakcionálási sémáktól,

és a frakciódózis ennél kisebb. Ebben az esetben, hogy a sugárbiológiai hatás lényegesen ne változzon, általában napi két frakcióban kezelik a beteget. Ebben az esetben az LQ modellt ki kell egészíteni a H_m (dimenzió nélküli) faktorial, ami a befejezetlen repair (incomplete repair) folyamatot jellemzi. A H_m faktor a biológiailag effektív dózis képletében a következő formában jelenik meg:

Alapképlet:

$$BED = \frac{E}{\alpha} = n d \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

A módosított képlet:

$$BED = \frac{E}{\alpha} = n d \left(1 + \frac{d (1 + H_m)}{\alpha/\beta} \right)$$

A biológiai izoeffektív dózis alapegyenlete:

$$EQD_2 = D \frac{d + \alpha/\beta}{2 Gy + \alpha/\beta}$$

$$EQD_2 = D \frac{d (1 + H_m) + \alpha/\beta}{2 Gy + \alpha/\beta}$$

D és d értéke dózis, Gy-ben, a H_m -t – amit általában táblázatban adnak meg – a következő egyenlet segítségével határozták meg:

$$H_m = \left(\frac{2}{m} \right) \left(\frac{\varphi}{1 - \varphi} \right) \left(m - \frac{1 - \varphi^m}{1 - \varphi} \right)$$

ahol, m a napi frakciók száma, $\varphi = e^{-\mu\Delta T}$, ahol ΔT a két kezelés között eltelt idő, $\mu = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$, a $T_{1/2}$ a repair félideje. A kis dózisteljesítménynél fellépő részleges repair esetén $\varphi = e^{-\mu\Delta T}$ helyett a $\varphi = e^{-\mu(t+\Delta T)}$ összefüggést használjuk, ahol t az egyes frakciók besugárzási ideje. A teljes repair folyamat szintén szövet- és szervfüggő. Általában a teljes repair 6 óra alatt befejeződik, de vannak kivételek. A repair félidejét $T_{1/2}$ -vel jelöljük, valamint lehetséges értékeit a 12.5. táblázatban tüntettük fel, a teljesség igénye nélkül.

A H_m értékét gyakran feltüntetik táblázatosan a $T_{1/2}$ függvényében, a gyorsabb számolás érdekében. Napi két frakció esetében a 12.6. táblázat alapján lehet meghatározni a biológiai izoeffektív dózist.

12.5. táblázat. A repair félideje különböző sugárkárosodások esetében.

Sugárkezelés típusa	Károsodás típusa	$T_{\frac{1}{2}}$ [h]	Kutató
Frakcionált teleterápia	erythema	0,35	Turesson and Thames (1989)
Frakcionált teleterápia	nyálkahártya gyulladás	2-4	Bentzen et al. (1996)
Frakcionált teleterápia	telangiectasia (értágulat)	3,8	Bentzen et al. (1996)
Frakcionált teleterápia	szubkután fibrózis	4,4	Bentzen et al. (1996)
Frakcionált teleterápia	gége ödéma	4,9	Bentzen et al. (1996)

12.6. táblázat. A H_m értékei napi két frakció esetében a $T_{\frac{1}{2}}$ függvényében.

$T_{\frac{1}{2}}$ [h]	$\Delta T = 4$ h	$\Delta T = 6$ h	$\Delta T = 8$ h	$\Delta T = 10$ h
0,5	0,004	0,000	0,000	0,000
1,0	0,063	0,016	0,001	0,000
1,5	0,158	0,063	0,025	0,010
2,0	0,250	0,125	0,063	0,031
2,5	0,330	0,190	0,109	0,063
3,0	0,397	0,250	0,158	0,099
4,0	0,500	0,354	0,250	0,177
5,0	0,574	0,435	0,330	0,250

12.6. Dóziseloszlás inhomogenitásának figyelembe vétele

Amennyiben az alkalmazott dózis nem homogén, hanem a tumor térfogatán belül vagy védendő szervek esetében különböző izodózisgörbék határolják az adott térfogatot, a biológiailag effektív dózis számításakor figyelembe vehető az eredeti kezelési terv, illetve a tévesen leadott kezelés következtében megváltozott dóziseloszlás százalékos hatása. A BED képlet ebben az esetben két, illetve több részből áll:

$$BED = n d_A g \left[1 + \frac{g d_A}{\alpha/\beta} \right] + m d_B g \left[1 + \frac{g d_B}{\alpha/\beta} \right]$$

- n – frakciószám, amikor nem megfelelő frakciódózissal (d_A) kezeltük a beteget
- m – frakciószám, amikor már a frakciódózist (d_B) kijavították
- g – inhomogenitás index, ha a dóziseloszlást adott értékre normáljuk (dóziseloszlás görbéken ez a 100 %), akkor adott szerv dóziselátottságának és a referencia

értéknek a hányadosa a g inhomogenitási index. Például, ha az adott térfogat dózisellátottsága 100 %, akkor a $g = 1$, a 80 %-os dózislefedettség esetén $g = 0,8$, illetve a 105 % esetében a $g = 1,05$.

A képlet alkalmazását részletesen a 20. fejezetben kerül ismertetésre.

12.7. Összefoglalás

A lineáris-kvadratikus modell sejt túlélési modell. Egyszerűsége folytán kiválóan alkalmas biológiailag effektív / izoeffektív dózis frakcionálási sémák keresésére az érvényességi tartományában, ami abból az alapfeltevésből ered, hogy a szövetekben létrejövő károsodást bizonyos típusú sejtek túlélő hányada határozza meg. Joiner és mtsai (2001) kimutatták, hogy 0,5 Gy-nél kisebb frakciónkénti dózisonál 26 tumor és normálszöveti sejtcsalád esetében a sejt túlélési görbe jelentős eltérést mutat az LQ modell által jósolt értéktől. Hasonló a helyzet a túl nagy frakciódózisok esetében is, 6 Gy-nél nagyobb frakciódózis esetében, már nem pontos a modell. A különböző összdózisú, frakciódózisú, frakciószámú besugárzásokat az LQ modell segítségével lehetséges egységesíteni, összehasonlítani, de mindig pontosan ismerni kell a feltételeket. Az α és β kísérletileg meghatározható állandók, értékük függ a sejtek típusától, a környezeti tényezőktől (pl. oxigén hatás), a dózisteljesítménytől és az ionizáló sugárzás fajtájától.

Irodalomjegyzék

- [1] Bentzen SM: Preventing or reducing late sideeffects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *NatRevCancer*. 6:p702–13. 2006.
- [2] Bentzen SM, Dische S: Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *ActaOncol*. 39:p337–47. 2000.
- [3] Bentzen SM, Overgaard J: Clinical normal-tissue radiobiology. *Current radiation oncology*, Vol. 2 (eds.: Tobias JS, Thomas PR), Arnold, London, p37–67. 1995.
- [4] Bentzen SM, Ritter MA: The α/β ratio for prostate cancer: what is it, really? *RadiotherOncol*. 76:p1–3. 2005.
- [5] Bentzen SM, Saunders MI, Dische S: Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. *RadiotherOncol*. 53:p219–26. 1999.
- [6] Bentzen SM, Saunders MI, Dische S, Bond SJ: Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. *RadiotherOncol*. 60:p123–35. 2001.
- [7] Bentzen SM, Harari PM, Bernier J: Exploitable mechanisms for combining drugs with radiation: concepts, achievements and future directions. *NatClinPractOncol*. 4:p172–80. 2007.
- [8] Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al.: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *LancetOncol*. 9:p331–41. 2008.
- [9] Brenner DJ, Hall EJ: Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys*. 43:p1095–101. 1999.
- [10] Dale RG, Jones B (editors): *Radiobiological modeling in radiation oncology*. British Institute of Radiology, London, 2007.

- [11] Dali RG, Hendry JH, Jones B, Robertson AG, Deehan C: Practical Methods for Compensating for Missed Treatment Day sin Radiotherapy, with Particular Referenceto Head and Neck Schedules, *Clinical Oncology* 14:p382-393, 2002.
- [12] Dische S, Saunders MI: Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART): an interim report upon late morbidity. *RadiotherOncol.* 16:p65–72. 1989.
- [13] Fowler JF: Development of radiobiology for oncology-a personal view. *PhysMedBiol.* 51:R263-286, 2006.
- [14] Fowler JF: 21 years of Biologically Effective Dose, *The British Journal of Radiology,* 83:p554-568, 2010.
- [15] Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG et al.: A modeled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. *ClinOncol.* 8:p297–307. 1996.
- [16] Joiner MC: A simple α/β -independent method to derive fully isoeffective schedules following changes in dose per fraction. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 58:p871–5. 2004.
- [17] Jones B, Dale G, Deehan C, Hopkins KI, Morgan DAL: The Role of Biologically Effective Dose (BED) in Clinical Oncology, *Clinical Oncology,* 13:p71-81. 2001.
- [18] Jones B, Hopewell JW, Dale RG: Radiobiological compensation for unintended treatment interruption during palliative radiotherapy, *The British Journal of Radiology,* p80:1006-10. 2007.
- [19] Jones B, Dale RG: Cell loss factors and the linear-quadratic model, *Radiotherapy and Oncology,* 31:p136-9, 1995.
- [20] Jones B, Dale RG: Radiobiological compensation of treatment errors in radiotherapy, *The British Journal of Radiology,* 81:p323-26. 2008.
- [21] Lee AW, Sze WM, Fowler JF, Chappell R, Leung SF, Teo P: Caution on the use of altered fractionation for nasopharyngeal carcinoma. *RadiotherOncol.* 52:p207–11. 1999.
- [22] Lee SP, Leu MY, Smathers JB, McBride WH, Parker RG, Withers HR: Biologically effective dose distribution based on the linear quadratic model and it's clinical relevance. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 33:p375–89. 1995.
- [23] Overgaard J, Hansen HS, Specht L et al.: Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet,* 362:p933–40. 2003.

- [24] Sanjay SS, Naveen T, Ganesh KM, Jacom S: An Overview of Time Dose Fractionation Models: NSD and BED, *Pol. J. MedPhysEng.* 12(4):p165-201, 2006.
- [25] Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, Overgaard M, van den Bogaert W: Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *RadiotherOncol.* 19:p219–35. 1990.
- [26] Withers HR, Thames HD, Jr, Peters LJ: A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *RadiotherOncol.* 1:p187–91. 1983.

13. fejezet

Teleterápia sugárbiológiai hatásai

Pesznyák Csilla és Fekete Gábor

13.1. Sugárterápiás kezelések jellemzői

A sugárterápiában három különböző technikát alkalmazunk:

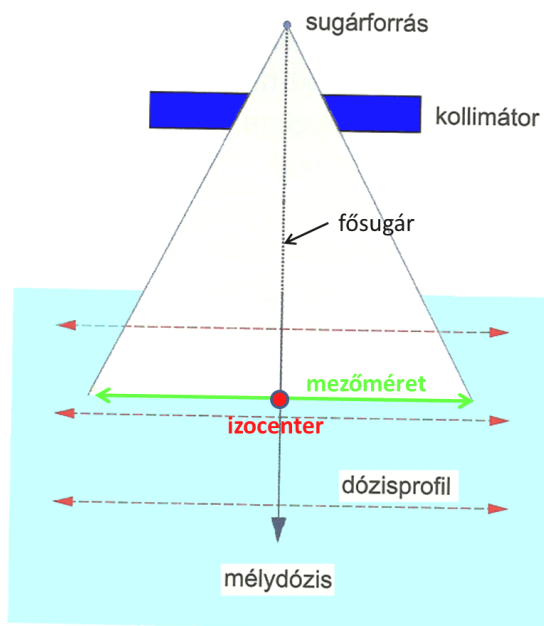
1. Teleterápia – külső sugárforrásokkal (röntgen, γ , elektron és neutronsugárzók) történik a kezelés, nem invazív. A besugárzástervezés a betegről készült CT képészlet alapján készül, mert így figyelembe vehető a szövetek inhomogenitás különbségéből eredő változó sugárzáselnyelődés.
2. Brachyterápia – γ - vagy β -sugárzást tűk, tubusok, plakkok vagy szemcsék formájában alkalmazzuk a testfelszínre, intersticiálisan a tumoros szövetekben, vagy intrakavitálisan természetes vagy mesterségesen létrehozott testüregekben. A technikáról részletesen a 14. fejezetben.
3. Nyílt radioaktív izotópok alkalmazása (pl. orálisan alkalmazott I-131).

13.2. Teleterápia fizikai alapjai

Teleterápiában a sugárforrást pontszerűnek tekintjük, ami a lineáris gyorsítók esetében megközelítőleg igaznak tekinthető. A tervezést megelőzően meg kell határozni az alkalmazni kívánt sugárzás energiáját a céltérfogat jellemzőinek függvényében. A „klasszikus” (250 kV-ig) röntgentartományt a bőrtumorok és a bőrfelszínhez közeli tumorok kezelésére alkalmazzuk. Az elektronenergiákat szintén a bőrfelszínhez közeli tumorok elpusztítására lehet csak alkalmazni. Mivel a gyors elektronok többszöri ütközés után teljesen elnyelődnek, pontosan meghatározható a maximális hatótávolságuk. A nagyenergiás, 1 MeV-nál nagyobb energiájú ftonsugárzás esetében a sugárzás intenzitása, bár fokozatosan csökken, de teljesen soha nem nyelődik el, ezért a betegből kilépő sugárzás nem elhanyagolható.

13.2.1. Fotonsugárzás jellemzői

A sugárnyaláb jellemző paramétereit: mezőméret, mélydózis görbe és dózisprofil, ezek a 13.1. ábrán láthatók, valamint az izodózis görbék, illetve ékszűrők, és a takarások hatása ezekre a paraméterekre.



13.1. ábra. A sugárnyaláb jellemző paramétereit.

Mezőméret

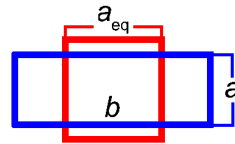
A besugárzóeszközök kollimátor rendszere vagy más néven blenderendszere határozza meg a sugárzás mezőméretét, gyorsítók esetében minden készülék két kollimátor párral rendelkezik, úgynevezett alsó és felső kollimátor pár, az egyik a mező hosszát (a beteg hosszanti tengelyének felel meg, fej-láb irány), a másik a mező szélességét (a beteg jobb-bal oldalának felel meg) határozza meg. A lineáris gyorsítók kollimátorai képesek egymástól független mozgásra, így létre tudnak hozni aszimmetrikus mezőméreteket is, míg legtöbb kobaltágyú csak szimmetrikus mezők kialakítására képes, mivel a kollimátorok csak szimmetrikusan mozgathatók.

A tervezőrendszerek ekvivalens mezőméretekkel számolnak dózist. Az a oldalhosszúságú és b oldalszélességű téglalap alakú mezőnek a következő ekvivalens négyzet alakú mező felel meg (13.2. ábra):

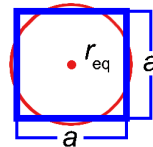
$$\frac{2 ab}{(a + b)} = \frac{a_{eq}^2}{a_{eq}}$$

Az a oldalhosszúságú négyzetes mező r sugarú kör alakú mező megfelelőjét a következő képlettel lehet meghatározni:

$$a_{eq}^2 = \pi r_{eq}^2$$



$$a_{eq} = \frac{2ab}{a+b}$$

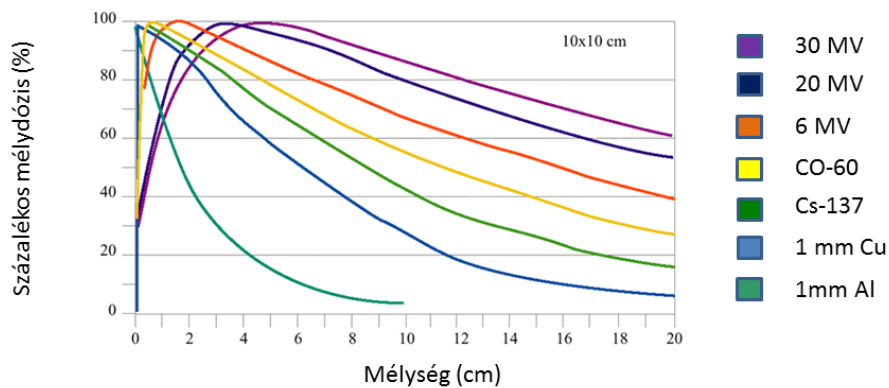


$$r_{eq} = \frac{a}{\sqrt{\pi}}$$

13.2. ábra. Az ekvivalens mezőméret sematikus ábrázolása.

Mélydózis görbe

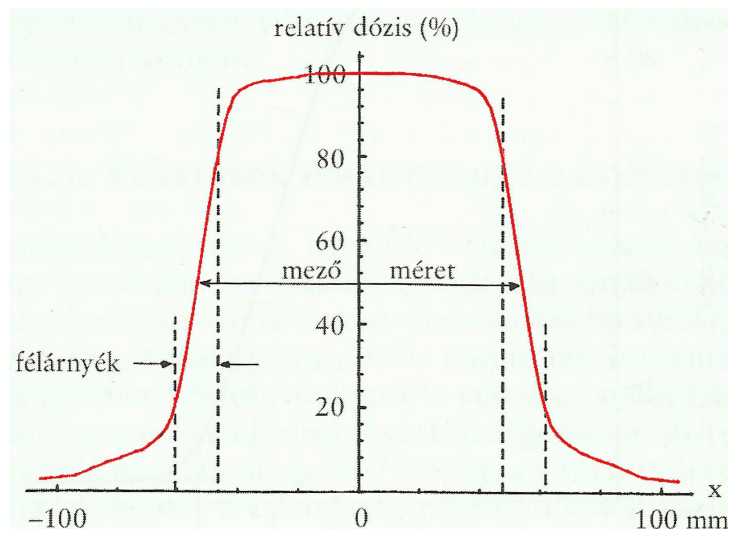
Amikor a sugárnyaláb merőlegesen esik a víz felületére, akkor a fősugara mentén a dóziseloszlást a százalékos mélydózissal lehet jellemezni. A mélydózis görbe ábrázolja, hogy a vízben elnyelt dózis hogyan változik a mélység függvényében. A 13.3. ábrán láthatóak a különböző energiájú sugárzások mélydózis görbéi. A mélydózis görbe jellemző paraméterei a dózismaximum, ez a mélydózis görbe legmagasabb pontja, amin jól látható, hogy a mélyterápiás röntgenenergiák esetében a test felszínén van, míg az 1 MeV-nál nagyobb energiákon, az energia növekedésével egyre mélyebbre kerül. A testfelszín és a dózismaximum közötti szakaszt felépülési (build-up) zónának nevezzük. Ennek jelentős szerepe van a bőrvédelemben. A dózismaximumot követően a relatív dózis fokozatosan csökken, a csökkenés mértéke szintén függ a sugárzás kezdeti energiájától. A mélydózis görbéből kiolvasható, hogy a különböző mélységben elhelyezkedő tumorok kezelésére melyik energia a legmegfelelőbb.



13.3. ábra. A különböző energiájú sugárzások mélydózis görbéinek grafikus ábrázolása.

Dózisprofil görbe

Dózisprofilnak nevezzük azt a görbét, ami a fősugárra merőleges síkban jellemzi a sugárnyalábot vízben, vagy vízekvivalens síkfantomban. A dózisprofil jellemzi a nyaláb szimmetriáját és homogenitását, valamint a dózisprofilból határozható meg a mezőméret és a nyaláb félárnyéka, ez a 13.4. ábrán látható. A mezőméretet a dózisprofil görbe jobb és bal oldalán található 50 %-os pontok közötti távolság nagyságával jellemezzük, a félárnyék vagy penumbra értékét a dózisprofil azonos oldali 80 %- és 20 %-os értékei közötti távolság határozza meg.



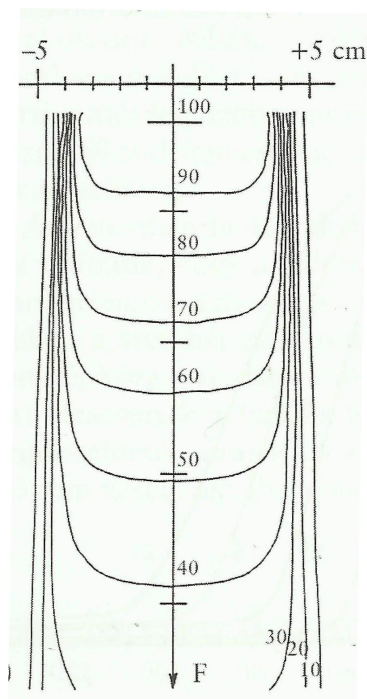
13.4. ábra. $10 \times 10 \text{ cm}^2$ -es nyílt mező dózisprofilja.

Izodózisgörbék

Izodózis görbével a dóziseloszlást két dimenzióban tudjuk leírni. Az izodózisgörbét meghatározhatjuk közvetlenül ionizációs kamrával, félvezető detektorral, filmdozimetriával, de kiszámíthatjuk indirekt módon a dózisprofilból és a mélydózis görbéből is. A sugárnyaláb vízben, fantomban való terjedését több izodózisgörbével jellemezzük, egy izodózisgörbe mentén a dózis állandó. Több mező esetén egy sík dóziseloszlását meghatározhatjuk az egyes mezők izodózisgörbéinek összegzésével és az eredményeknek a dózismaximumra, vagy más meghatározott dóziselőírásra történő normalálásával. A 13.5. ábrán $10 \times 10 \text{ cm}^2$ -es nyílt mező izodózisgörbéje látható.

Ékszűrők

Az ékszűrőket a sugárnyaláb útjába helyezve dóziseloszlások megváltoztatására használják, mivel az ékelt mezők izodózisgörbéi meghatározott szögben változnak a nyílt mezők izodózis görbéihez viszonyítva. Az ékelt mező izodózisgörbéje és az ékszög definíciója a 13.6. ábrán látható.

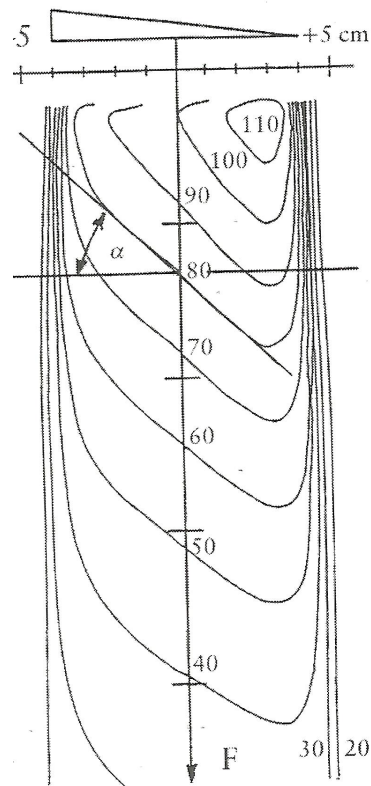


13.5. ábra. $10 \times 10 \text{ cm}^2$ -es nyílt mező izodózisgörbéje.

Az éket elhelyezhetjük a besugárzó készülék fején található külső éktartóba, ekkor *külső vagy fizikai éknek* (external wedge) nevezzük. Abban az esetben, ha az ék a besugárzó készülék fejében helyezkedik el, az állítható kollimátor felett, *belső éknek* (internal wedge) nevezzük. A hagyományos ékeket általában 15° , 30° , 45° és 60° -os ékszöggel gyártják. *Univerzális éknek* (autowedge) nevezzük azt az ék típust, amely a besugárzási fejbe beépített egyetlen 60° -os ék, amelyet motorral mozgatnak. A kívánt dóziseloszlást úgy lehet elérni, hogy változtatják a nyíltmezős sugárzás és az ékelt mezős sugárzás arányát, így különböző ékhatások, azaz dóziseloszlások érhetőek el. Különböző dóziseloszlásokat úgy is létre lehet hozni, hogy az egyik független kollimátor a besugárzás közben folyamatos mozgással áthalad a mezőn. A kollimátor mozgásának sebességét be lehet úgy programozni, hogy hasonló dózisprofil jöjjön létre, mint a hagyományos ékek alkalmazásakor. A Siemens cég ezt az éktípust *virtuális ék* néven gyártotta, az ékhatást úgy érték el, hogy a blendepofa sebessége állandó, és a dózisteljesítmény változik. A Varian cég *enhanced dynamic wedge* néven helyezte üzembe, ebben az esetben a blendepofa sebessége változó, és a dózisteljesítmény állandó.

Takarások

A megavoltos besugárzó készülékek kvadratikus sugármezők beállítását teszik lehetővé, amennyiben a mező alakját szeretnénk a tumor alakjához igazítani fémtakarásokat, úgy-



13.6. ábra. Az ékelt mező izodózisgörbéje.

nevezett blokkokat vagy sokleveles kollimátorokat (Multi-Leaf Collimator – MLC) kell használni az ép szövetek védelmére. Az öntött blokkoknak projekciósnek kell lenni, ami valójában olyan csonka kúp, amelynek a csúcsa a sugárforrás helyzetének felel meg, így alakja követni tudja a nyaláb divergenciáját. Az MLC mozgatható lamellákkal rendelkezik, melyek mozgatásával számtalan különböző alakú blokkot tudunk reprodukálni, a lamellák száma a kivitelező cégtől és az MLC típusától függően 52 és 160 között változik. A lamellák egymással szemben álló párokba rendeződnek, mozgásukat számítógép vezérli és ellenőrzi.

13.2.2. Elektronsugárzás jellemzői

Az elektron kinetikus energiáját rugalmatlan ütközésben veszti el, ami létrehozhat ionizációt, átalakulhat gerjesztési energiává, vagy foton keletkezik. Rugalmas ütközések folyamán nem veszít az elektron energiájából, viszont változhat a haladási iránya. Tipikus energiavesztés terápiai elektronnyalábok esetében átlagosan megközelítőleg 2 MeV/cm vízben vagy víz-ekvivalens anyagban. Az energiavesztés mértéke ütközési

kölcsönhatások esetében függ az elektron energiájától és a közeg elektronsűrűségétől. A közegre jellemző – a közegben megtett úttól és a közeg sűrűségétől függő – energiaveszteség mértékét fajlagos fékezőképességnek (*mass stopping power*) nevezzük, mértékegysége a MeV/gcm². Fékezési sugárzás keletkezésekor elszennvedett energiaveszteség arányos az elektron energiájával és az elnyelő anyag rendszámának a négyzetével. Ez azt jelenti, hogy nagy energiájú elektronok nagy rendszámú anyagokon történő áthaladásakor keletkezik a legtöbb fékezési röntgensugár. Amikor az elektronnyaláb áthalad a közegen, többszörös Coulomb szórás szenved. Ennek következtében előfordulhat, hogy az eredeti mozgási irányára merőlegesen fog továbbhaladni, miközben az energiája is csökken. Ezért nagyrendszámú anyagokból készítik azokat a fóliákat, amik segítségével klinikai kezelésre alkalmas elektronnyalábokat állítanak elő – ezzel szűrik ki a fékezési röntgensugárzást. A szöveti inhomogenitások lokális hideg illetve forró pontokat hoznak létre. A többszöri Coulomb szórás következtében az elektronok egy bizonyos mélységben elveszítik energiájukat, ezt a távolságot nevezzük gyakorlati hatótávolságnak (practical range) a jele R_p.

Mezőméret

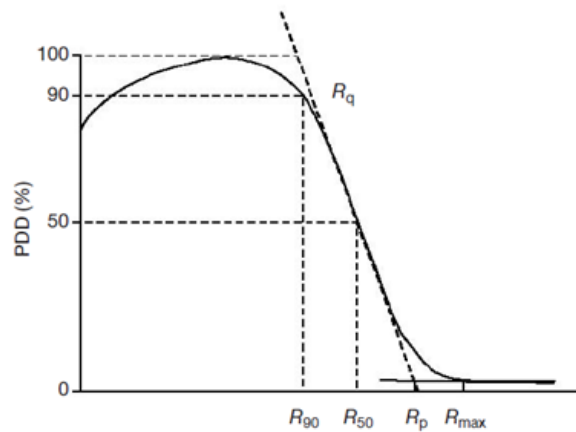
Az elektronmező mérete mindig az alkalmazott elektron applikátortól függ, a klinikai gyakorlatban 5 × 5 cm², 10 × 10 cm², 15 × 15 cm², 20 × 20 cm² és 25 × 25 cm²-es mezőméretek valósíthatók meg, kivéve a Siemens gyorsítóknál, ahol létrehoztak egy állítható mezőméretű applikátort. Az elektronmező alakja is módosítható blokkokkal, ezzel a mező alakját a célterülethez lehet alakítani.

Mélydózis görbe

A 13.7. ábrán látható az elektronnyaláb mélydózis görbéje, erről a következő paraméterek határozhatók meg:

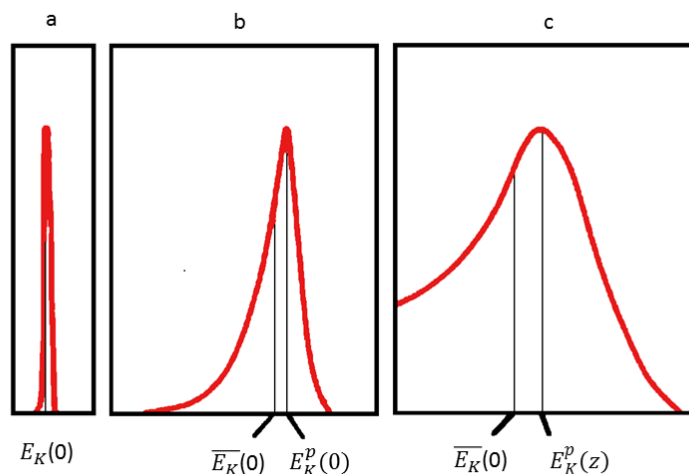
- Felületi dózis – viszonylag nagy – 80-100 % (R₉₀), lényegesen nagyobb, mint a foton-sugárzások esetében.
- Maximális dózis – 100 % a z_{max} dózismaximumban mért dózis (R₁₀₀)
- Fékezési sugárzásból eredő „farok”
- R_{max} – *maximális hatótávolság* – az a legnagyobb mélység, ahol az elektron elnyelődik, ennek folytatása a fékezési röntgensugárzásból származó „farok”.
- R_p – gyakorlati hatótávolság – a mélydózis görbe leszálló részére illesztett egyenes ebben a pontban metszi a fékezési sugárzásból származó egyenest.
- R₉₀ és R₈₀ terápiás hatótávolság – a mélydózis görbe 90 és 80 %-nak megfelelő mélységek.

- R_{50} mélység – a mélydózis görbe 50 %-nak megfelelő mélységek.
- R_q mélység – az a mélység, ahol a maximális dózist érintő egyenes metszi a PDD-re illesztett egyenest
- *Felépülési zóna* – a fantom felületétől a dózismaximumig terjedő mélység.
- Az elektronnyaláb fékezési sugárzásból eredő szennyezettsége függ az elektron energiájától, 40 MeV esetében kevesebb, mint 1 %, 10 MeV esetében kevesebb, mint 2,5 %, valamint 20 MeV esetében megközelítőleg 4 %.



13.7. ábra. Az elektronnyaláb mélydózis görbéje és jellemző paraméterek.

Az elektron energiaspektruma függ a közegtől, amelyen a nyaláb áthalad. Mielőtt kilépne a gyorsítócsőből a berillium ablakon keresztül, a nyaláb monoenergiás. Az elektronnyaláb energiája véletlenszerűen csökken, miközben áthalad a kilépő ablakon, a szóró fólián, a transzmissziós ionizációs kamrán és a levegőrétegen, ennek eredményeként viszonylag széles spektrum keletkezik, mire a nyaláb a beteg felszínére ér. A betegbe behatolva a spektrum tovább szélesedik, és az energia a megtett úthosszal csökken. A 13.8. ábrán jól látható, hogy az elektronnyaláb spektruma függ attól, hogy hol mérjük.



13.8. ábra. Az elektronnyaláb spektrumai a mérési hely függvényében.

A fantom felszínén mért legvalószínűbb energia a következő képlettel számítható ki:

$$E_k^p(0) = C_1 + C_2 R_p + C_3 R_p^2$$

ahol vízre a $C_1=0,22$ MeV, a $C_2= 1,98$ MeV/cm és a $C_3=0,0025$ MeV/cm².

A fantom felszínén mért átlagos energia $\bar{E}_k(0)$, értékét a következő képlettel lehet meghatározni:

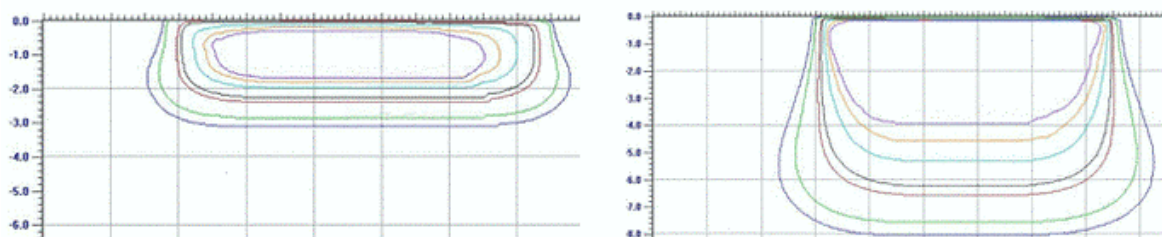
$$\bar{E}_k(0) = C R_{50}$$

ahol a C értéke $C=2,33$ MeV/cm vízben.

Kis mezők esetében lényegesen változik a mélydózis görbe alakja, megnő a felszíni dózis, csökken a maximális dózis mélysége. Az R_p értéke alapvetően állandó, kivéve a túl kis mezők esetében.

Izodózisgörbék

Az elektronnyaláb izodózisgörbéje a 13.9. ábrán látható 9 MeV és 20 MeV elektronenergián, alakja függ az elektron energiájától, a mezőmérettől, a mező kollimálásától és a mélységtől.



13.9. ábra. Az elektronnyaláb izodózisgörbéje 9 MeV és 20 MeV elektronenergián.

13.3. Teleterápiás berendezések

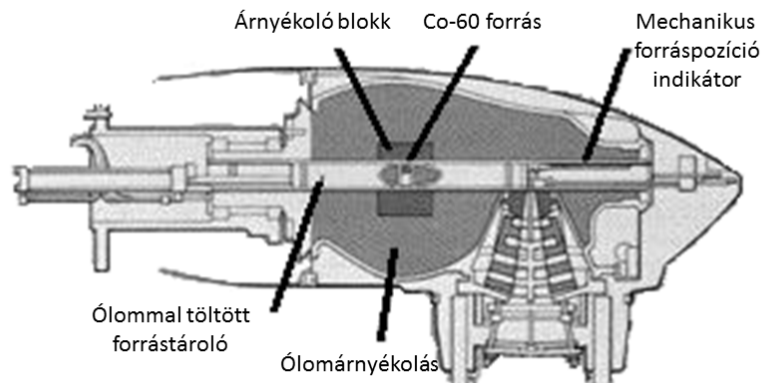
13.3.1. Terápiás röntgenkészülékek

A 2. fejezetben ismertetett röntgensugárzást alkalmazzuk a daganatos szövetek elpusztítására. A sugárterápiában alkalmazott röntgensugárzás esetében a fékezési röntgensugárzás dominál. A terápiás röntgensugárzást a szöveti felezőréteg vastagsággal vagy alumíniumra, vagy rézre megadott felezőréteg vastagsággal (HVL – half-value layer) jellemezzük. A sugárzás szöveti áthatolóképessége függ a gyorsítófeszültségtől, a szűréstől és a forrás-bőrfelszín távolságtól, amit *fókusz-bőr távolságnak* (FBT, vagy Source-Surface Distance, SSD) nevezünk. A szöveti áthatolóképesség alapján három csoportba soroljuk a készülékeket:

- a) Közelbesugárzók: a szöveti felezőréteg vastagság 0,3-1 cm, a feszültség értéke 40-60 kV, a fókusz-bőr távolság FBT=2-4 cm, Chaoul esetében 60 kV, Cu-Al „szendvics” szűrő, FBT=1,5-5 cm. Be ablakos szűrő esetében viszont általában csak a Be ablakot, illetve a 0,3 – 0,6 és 1,0 mm-es szűrést használjuk 10-29-43-50 vagy 10, 20, 30 és 50 kV feszültség mellett, fix kapcsolásban, alulról felfelé menve (pl. 50 k-1 mm Al).
- b) Felületi besugárzók: a szöveti felezőréteg vastagság 1-4 cm, a feszültség értéke 50-150 kV, a fókusz-bőr távolság FBT=15-30 cm, tiszta 2-5 mm alumínium vagy 0,3 mm rézzel kiegészített alumínium szűrőt alkalmaznak.
- c) Mély besugárzók: a szöveti felezőréteg vastagság 4-7 cm, a feszültség értéke 150-300 kV, a fókusz-bőr távolság 40-50 cm, réz szűrőt (esetleg 225 kV felett réz és ón szűrők kombinációját, ún. Thoreaus szűrők) alkalmazzák a megfelelő minőségű sugárnyaláb előállításához.

13.3.2. Kobaltágyú

A kobaltágyú neve a sugárforrásra utal. A kobalt (Co-59) stabil izotópból neutronbesugárással Co-60 izotópot állítanak elő, melynek viszonylag hosszú a felezési ideje (5,26 év). A sugárzásnak nagy a fotonenergiája, két energián emittál, az egyik 1,17 MeV, a másik 1,33 MeV, ezért az átlagos energiát 1,25 MeV-tal jellemzik. A fotonenergiákon kívül jelentkeznek elektronok is, ezek energiája nem haladja meg a 0,32 MeV-ot, amit a forrás tárolójának anyaga elnyel. A harmadik fontos szempont az izotópsugárzás nagy fajlagos energiája, ami 80 cm fókuszbőr távolság estén eléri a sugárterápiában alkalmazott 2 Gy/min dózisteljesítményt. A Co-60 telepítéskor meghatározott aktivitása elérheti a 400 TBq-t is. A töltetet, figyelembe véve a felezési időt, célszerű öt évenként cserélni, hogy a kezelési idő a beteg számára ne legyen elviselhetetlenül hosszú. A szöveti felezőréteg vastagság 10-12 cm, csökkent a bőrdózist, mivel csak 0,5 cm felépülési zóna után éri el a mélydózis görbe a maximumot. Ezeknél a készülékeknél már nem lehetett alkalmazni az erithéma dózis elvét (ld. 15. fejezet). Ezeknél a készülékeknél kvadratis alakú mezők kialakítása lehetséges, a legkisebb mezőméret $5 \times 5 \text{ cm}^2$, a legnagyobb $35 \times 35 \text{ cm}^2$, a sugárnyaláb tumorra való alakítását és az ép szövetek védelmét projekciós blokkokkal lehet megoldani. A kobaltágyú sematikus rajza a 13.10. ábrán látható. Részei: állórész, mozgatható C-kar és a kezelőasztal. A mozgatható C-kar 360° -ban körbeforgatható az asztal körül, ezen található a besugárzó fej. A besugárzó fejben helyezkedik el a forrás, ami megközelítőleg 2 cm átmérőjű, ezért a kobaltágyúk nem tekinthetők teljesen pontforrásnak, ami abban nyilvánul meg, hogy nagyobb a félárnyékuk, mint a lineáris gyorsítóké. A sugárforrás megfelelő árnyékolása végett nagy a fej tömege, ennek kompenzálására a C-kar másik végén ellensúly van, vagy sugárfogóval szerelik fel, ha a besugárzó helyiség sugárvédelme nem megfelelő. A besugárzó fejben található még a blenderrendszer, ami segítségével kialakíthatók különböző nagyságú téglalap vagy négyzet alakú mezőméretek, és itt helyezkedik el a fizikai ékek és blokktartó tálcák rögzítésére szolgáló külső egység. A töltet ritka kivételtől eltekintve tároló helyzetben is a fejben marad. A besugárzó helyzet és a tároló helyzet között a töltetmozgatás történhet mechanikusan (pl. tolórúddal, csúszó-kuplunggal, stb.), pneumatikusan, esetleg a forrás nem mozog, hanem a nyalábot fémblokk szakítja meg. A készüléket a személyzet és a beteg biztonságának növelésére számos retesz egészíti ki. A fejlődő országokban napjainkban is jelentős szerepe van a sugárterápiában, mivel üzemeltetéséhez nincs szükség fejlett infrastruktúrára.

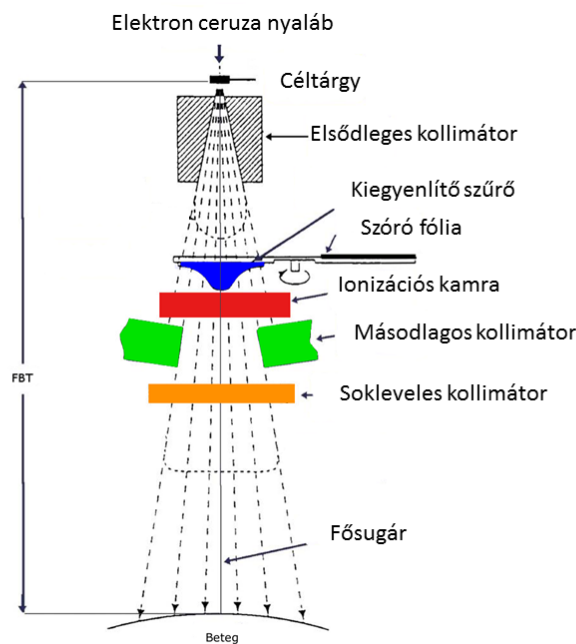


13.10. ábra. A kobaltágyú sematikus rajza.

13.3.3. Elektrongyorsítók (lineáris gyorsítók)

Jelenleg a fejlett országokban a legelterjedtebb besugárzó készülékek. A klinikumban a 4-18 MV fotonenergia tartományban, valamint a 4-25 MeV elektron energia tartományban üzemelnek. A gyorsító fejben található két pár kollimátorral $0 \times 0 \text{ cm}^2$ -tól $40 \times 40 \text{ cm}^2$ mező állítható elő. A dózismaximum megközelítőleg 1,5 cm-en alakul ki 6 MV fotonenergián, míg a 18 MV esetében 3,2 cm-es mélységben. Az újabb készülékek fel vannak szerelve sokleveles kollimátorral (MLC – Multi-Leaf Collimator), ami nélkülözhetetlen a mezőalakok célterületre való illesztéséhez, kiváltva a projekciós blokkok alkalmazását. A fotonsugárzás energiáját mindig a céltérfogat elhelyezkedése, nagysága szempontjából kell megválasztani. A bőrfelülethez közel lévő tumorok sugárkezelésére sok esetben sugárbiológiai szempontból előnyösebb elektronenergiát választani, de nem szabad elfelejteni, hogy csak az 5 cm-nél nem mélyebb felszíni daganatok kezelésére alkalmas. A lineáris gyorsító blokkvázlata és a besugárzó fej metszeti képe a 13.11. ábrán látható. Részei: A kobaltágyúhoz hasonlóan itt is megtalálható az állórész, forgórész és a kezelőasztal. Az álló részben található az impulzusüzemű tápegység, kontrol konzol, magnetron (üregrezonátor) vagy klisztron (ami nem üregrezonátor, hanem csak a nagyfrekvenciás rezgéseket erősíti), hullámvezető, cirkulátor, gáz rendszer és hűtővíz. A forgó részben található a gyorsító cső, a besugárzó fej, amiben az eltérítő mágnes található, a céltárgy (target), a

flattening filter, és a mezőkialakításra szolgáló többszintű blenderrendszer. Ezen kívül a forgórészben található még a vákuum rendszer, ami a gyorsítócső vákuumát biztosítja, a frekvencia ellenőrző rendszer (Automatic Frequency Control, AFC) és a gáz rendszer. A lineáris gyorsítók biztonságos működését az összetett reteszrendszer biztosítja, közülük is a legfontosabb az ionizációs kamra rendszer, ami ellenőrzi a dózisteljesítményt, a nyaláb szimmetriáját és homogenitását.



13.11. ábra. A lineáris gyorsító besugárzó-fejének metszeti képe.

13.4. Képregisztráció folyamán bejelölendő térfogatok

A tervezési célterület pontos meghatározása igen fontos a teleterápiás kezelésnél. A sugárkezeléssel kapcsolatban a különböző célterületek definíciója az ICRU 50-ben és 62-ben található meg, a 13.12. ábra szemlélteti.

Az ICRU 50 alapján meghatározott céltérfogatok és védendő szervek:

Gross tumor volume (GTV) – a fizikailag kimutatható (tapintással, röntgenfelvétellel, CT-vel, MRI-vel, stb.) tumor térfogat.

Clinical target volume (CTV) – ebben a térfogatban még található szórt tumoros sejtek, valamint a beteg szervek környezetében található nyirokcsomók. A CTV kiterjedésére csak a tumor elhelyezkedése alapján klinikai tapasztalatból lehet következtetni, fizikai módszerekkel nem mutatható ki. A besugárzás-tervezést megelőzően az *orvosnak* pontosan definiálni kell ezt a területet.

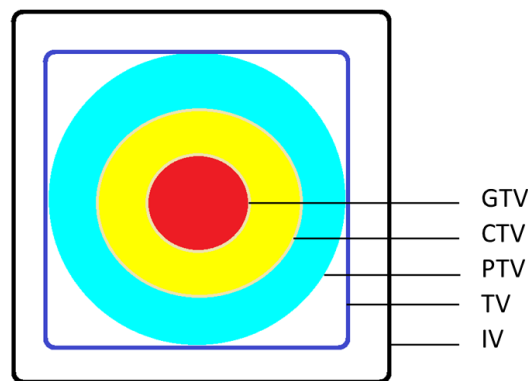
Planning target volume (PTV) – tartalmazza a GTV-t, a CTV-t és a biztonsági zónát, amelynek az a feladata, hogy kompenzálja a szerv, a tumor illetve a betegmozgást, valamint a beállítási hibákat.

Treated volume (TV) – az a besugárzott terület, amelyet a 95 %-os izodózis görbe határol.

Irradiated volume (IV) – az összes olyan sugárzást kapott terület, (ez már normál-szöveteket is tartalmaz) amelyet az 50 %-os izodózis görbék határolnak.

Region of interest (ROI) – olyan térfogatok az emberi szervezetben amiket, dózistervezési szempontból figyelemmel kell kísérni.

Organs at risk (OAR) – védendő szervek közös elnevezése, az adott szervek a sugárkezelt testtájától függenek. (videó1.)



13.12. ábra. Az ICRU 50-ben meghatározott céltérfogatok ábrázolása.

A CTV és a PTV közötti biztonsági zóna segítségével figyelembe vehetők a beállítási pontatlanságok. Az ICRU 62 alapján ez a terület két részre osztható (13.13. ábra):

1. Internal margin (IM) – a tumor méretének, mozgásának és alakjának a fiziológias tulajdonságait veszi figyelembe.

2. Setup margin (SM) – figyelembe veszi a beteg pozicionálásából adódó pontatlanságokat és a műszaki tényezőktől függő bizonytalanságokat, valamint az emberi hibát.

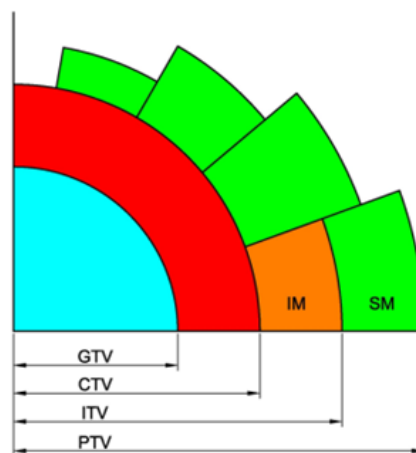
Internal target volume (ITV): $ITV = CTV + IM$.

A planning target volume (PTV) tartalmazza a GTV-t, a CTV-t és a biztonsági zónát, amelynek az a feladata, hogy kompenzálja a szerv, a tumor illetve a betegmozgást, valamint a beállítási hibákat,

$$PTV = ITV + SM$$

Az MLC-vel csökken a TV és az IRV, mivel kisebb lesz a belépési kapu. Az MLC közelíti a TV-t a PTV-hez, ezzel csökken az ép szövetek sugárterhelése.

Planning organ at risk volume (PRV) – $PRV = OAR +$ biztonsági zóna (figyelembe veszi a védendő szervek mozgásából eredő bizonytalanságot).



13.13. ábra. Az ICRU 62-ben meghatározott céltérfogatok ábrázolása.

A sugárbiológiai szempontból a szerveket feloszthatjuk:

- a) páros vagy párhuzamos szervekre és
- b) páratlan vagy soros szervekre.

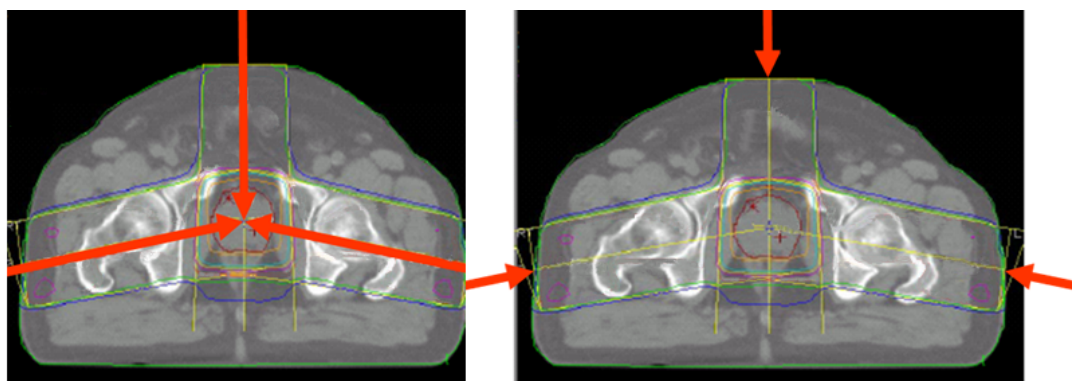
Párhuzamos szervek: olyan normál szervek, amelyben minden funkcionális alegység viszonylag függetlenül, párhuzamosan működik. Ha kellően kis területre korlátozódott a sugárkárosodás, akkor nem teszi az egész szervet működésképtelenné. Következésképpen feltételezhetjük, hogy térfogati küszöbérték vagy funkcionális tartalék áll fenn. Ilyenek például a tüdő, a vese és a máj.

Soros szervek: olyan normál szervek, amelynél a funkcionális alegységek felépítése soros, ha az egyik funkcionális alegység működésképtelen, akkor az egész szerv elveszti funkcióját. Ilyenek például a gerincvelő, a belek, és a látóideg.

A soros és párhuzamos szervek esetében a soros vagy párhuzamos válasz nem mindig egzakt. A párhuzamos szervek esetében általában akkor sérül a szerv irreverzibilisen, ha a funkcionális egységek jelentős hányada sérült, tehát a térfogati hatás nagy. Ezzel szemben a soros szervek esetében elég egyetlen funkcionális egység nagyfokú sérülése ahhoz, hogy a szerv irreverzibilisen elveszítse funkcióját, tehát ebben az esetben kicsi a térfogati hatás is.

13.5. Besugárzástervezés

A besugárzási technikát mindig a beteg anatómiájának függvényében kell megválasztani, figyelembe véve a tumor méretét, elhelyezkedését és a környezetében található védendő szerveket. A besugárzástervezés kezdetekor a *fix fókusz-bőr technikát* (FBT) vagy angolul *Source-Surface Distance* (SSD) technikát alkalmazták, amikor a mezőméretet a bőrfelületen határozzák meg, és minden mező esetében a fókusz-bőr távolság 100 cm lineáris gyorsítók esetében, illetve 80 cm kobaltágyúnál. Ebben az időben általában 1-2 mezővel kezelték a betegeket. A számítástechnika térhódításával elkezdett megnőni a kezelési mezők száma, így egyre hosszabb időt vett igénybe a mezők pontos beállítása, ami új technika bevezetését tette szükségessé. Az izocentrikus technika esetében a daganat középpontja a készülék izocentrumába kerül, minden mező fősugara egy pontban találkozik. Többmezős besugárzási terv esetében csak ezt az egy pontot kell pontosan beállítani, és a gantry körbeforgatásával, a megfelelő mezőméretek beállításával kell az előírt dózist leadni. A két technika a 13.14. ábrán látható.



13.14. ábra. A bal oldali ábrán az izocentrikus technikával készült sugárterápiás terv, míg a jobb oldali ábrán a fix-fókusz-bőr technikával készült terv látható.

A sugárterápiás kezelések számos módszere ismert, ilyen a konformális technika, az intenzitás modulált (Intensity Modulated Radiation Therapy – IMRT), a képvezérelt (Image Guided Radiation Therapy – IGRT) és a légzésvezérelt sugárterápia. Egyéb speciális technikáknak számítanak a sugársebészet (Sztereotaxia), a tomoterápia, a proton és nehéz ion terápia, a CyberKnife.

Konformális 3D besugárzástervezés

Napjainkban a legelterjedtebb módszer a 3D konformális terápia (Conformal Radiation Therapy), olyan technika, amely a dóziseloszlást optimálisan illeszti a háromdimenziós célterület alakjára, miközben minimálisra csökkenti az ép szövet dózisterhelését.

A konformális besugárzástervezés fajtái:

1. Statikus konformális terápia (Static Conformal Therapy) – a konformális terápiát álló mezőkkel vagy projekciós blokkokkal (focused blocks) valósítják meg. Ez a blokk valójában olyan csonka kúp, amelynek a csúcsa a sugárforrás helyzetének felel meg. Ez jelenleg a leggyakrabban alkalmazott módszer. A kezelést végző személyzet a besugárzási helyiségben állítja be a besugárzás szögét, mezejét, és különböző mezőmódosító eszközöket alkalmaz. Általában komplex dóziseloszlás létrehozásához több álló mezőre van szükség.
2. Szegmentumokban történő konformális besugárzástervezés (Segmental Conformal Therapy) – több egyedi állómezőből tevődik össze, melyek megvalósítását számítógép vezérli.
3. Dinamikus konformális besugárzástervezés (dynamic conformal therapy) – a besugárzás alatt mozog a kollimátor, a besugárzókészülék fej és/vagy az asztal.

A konformális sugárterápia nélkülözhetetlen elemei a 3D besugárzástervezésre alkalmas tervezőrendszer, a CT alapú céltérfogat és védendő szerv bejelölés, a sokleveles kollimátor rendszer, a megfelelő betegrögztetés, valamint record & verify rendszer, ami összeköttetést képez a tervezőrendszer és a besugárzókészüléket vezérlő számítógép között, ellenőrizve, így növelve a kezelés biztonságát.

Intenzitás modulált sugárterápia

Az intenzitás modulált sugárterápia esetében inverz besugárzástervezést használunk, melynek során térfogati dóziszfeltételek és dózisoptimalizáló algoritmusok használatával számoljuk ki a mezőnkénti nem-egyenletes intenzitásokat, amelyek biztosítják majd a kívánt dóziseloszlást. Ezzel a módszerrel a dóziseloszlás konformalitása tovább növelhető, és a védendő szervek dózisterhelése pedig még alacsonyabban tartható. A technika előnye különösen szembeűnő olyan szabálytalan, konkáv céltérfogat esetében, amikor az körbeveszi a védendő szervet. Ennél a technikánál meghatározzuk a besugárzási mezők

irányát, de nem definiáljuk sem a mezőméretet, sem az egyes mezők súlytényezőjét. Súlytényező nagyságával határozzuk meg, hogy az egyes mezők milyen arányban vesznek részt a céltérfogat dózisellátottságában. A dózisoptimalizáló algoritmus iteratív módszerekkel bontja fel az egyes mezőket almezőkre vagy szegmensekre (13.15. ábra és 13.1. animáció), meghatározza a szegmensek számát, alakját és súlyfaktorát. Amennyiben az így kapott dóziseloszlás nem megfelelő, akkor a térfogati dóziszfeltételek változtatásával és újabb optimalizálással lehet azon módosítani.

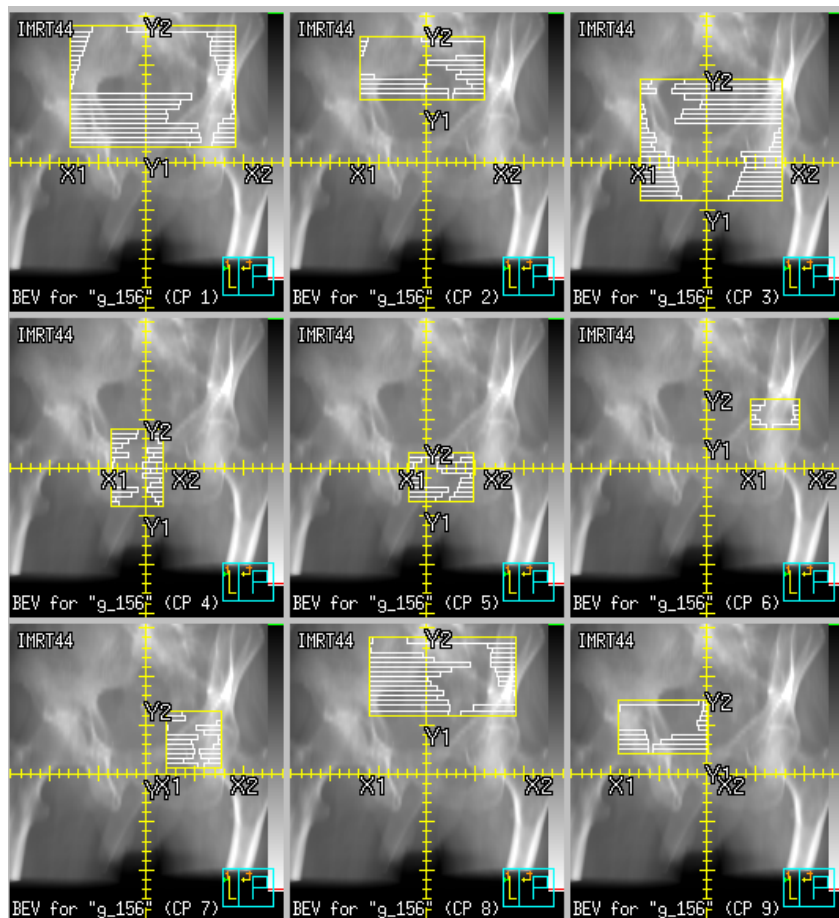
Az intenzitás modulált sugárterápia fajtái:

1. Statikus IMRT, vagy *step and shoot* technika, a szakirodalom szegmentált besugárzásnak is nevezi. (2, 3 és 4. videofilm) A sugárkezelés alatt a gyorsító egyik eleme sem mozog, a sugármenet elindítása előtt beállítják a gantry adott szögét, ezt követően a mezőszegmenseket az MLC-k egymás után alakítják ki, és besugárzás csak akkor történik, amikor az MLC-k már nem mozognak. A mezőszegmensek súlyfaktorait a tervezés során optimalizálással határozzuk meg.
2. Dinamikus IMRT, vagy az ún. *sliding window* technika. A sugárkezelés alatt az MLC-k változó sebességgel folyamatosan mozognak, miközben különböző alakú mezőket hoznak létre, a gantry azonban ekkor sem forog besugárzás közben.
3. Forgóíves IMRT technika (*intensity modulated arc therapy, IMAT*), ami a dinamikus IMRT továbbfejlesztése. IMAT-nál sugárzás közben az MLC-k mozogása mellett a gantry is forog. A gantry forgási sebességének, az MLC-k mozgásának és a dózisteljesítménynek a változtatásával hozható létre az intenzitásmodulált dóziseloszlás, ami növeli a kezelés konformitását.

IMRT technikákat 6-10 MV fotonenergiákon alkalmazunk, mivel ezek a technikák eleve növelik az ép szövetek alacsony dózistartományban történő sugárterhelését és növelik a monitor egységek (Monitor Unit – MU) számát. 10 MV-nál nagyobb fotonenergiák esetében másodlagos neutronok keletkeznek, amiknek lényeges szerepük van a másodlagos tumorok kialakulásában.

13.1 Animáció. *MLC szegmensek*

A jegyzet webes verziójában megtekinthetőek továbbá az IMRT besugárzástervezés egyes szakaszairól készült kisfilmek (video2, video3 és video4).



13.15. ábra. Intenzitásmodulált besugárzástervezés szegmensei.

13.6. Sugárterápiás tervek értékelése

A sugárterápiás kezelés során különösen a daganat közelében lévő egészséges szöveteket éri károsodás a bennük elnyelődő sugárdózis hatására. A különböző besugárzási technikákat tumor pusztító hatásukon kívül összehasonlíthatjuk abból a szempontból is, hogy milyen mértékű egészséges szöveti károsodást okozhatnak.

A sugárterápia következtében elkerülhetetlenül besugárzott egészséges szövetek válasza az enyhe panaszoktól egészen az életveszélyes következményekig terjedhet. A hatás kifejlődésének időtartama erősen függ a szövet fajtájától, a dózis nagyságától, frakcionálásától és a besugárzott szervrész térfogatától. Sejtkultúrákon végzett és *in vivo* kísérletek, csakúgy, mint a klinikai megfigyelések, azt igazolják, hogy mind a tumor sejtek, mind az egészséges szöveteket alkotó sejtek sugárérzékenysége egyénenként különböző lehet. A gyakorlatban a különféle tumor típusok sugárérzékenységét valamilyen átlagos sugárérzékenységet reprezentáló mutatóval jellemzik, bár vannak törekvések a tu-

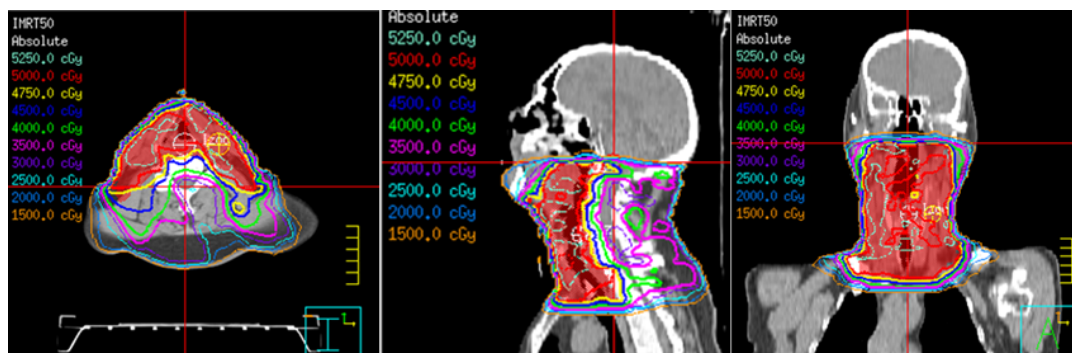
mor sugárérzékenységeinek egyéni meghatározására is. Az egészséges szövetekre ugyanez mondható el.

Besugárzástervezéskor gyakran előfordul, hogy egyazon célterületre több teleterápiás terv készül. Tervezéskor kettős feladatot kell megoldani, el kell látni a célterületet, és a lehetőségekhez mérten maximálisan védeni kell a kritikus szerveket. A legmegfelelőbb terv kiválasztásához objektív segédeszközök is rendelkezésünkre állnak:

- síkbeli és térbeli dóziseloszlások, izodózisgörbék elemzése
- az egyes tervek dózis-térfogat hisztogramjainak (DVH) összehasonlítása
- tervértékelési indexek kiszámítása
- Tumor Control Probability (TCP) – a lokális tumor kontroll valószínűségének elemzése
- Normal Tissue Complication Probability (NTCP) – az ép szövet károsodási valószínűségének vizsgálata.
- Generalized Equivalent Uniform Dose (gEUD), az általános ekvivalens homogén dózis meghatározása

13.6.1. Síkbeli és térbeli dóziseloszlások, izodózisgörbék elemzése

A dóziseloszlás kiszámolását követően a kész besugárzási terveknél először a relatív dóziseloszlásokat kell szeletenként végignézni, külön figyelmet kell fordítani arra, hogy a tervezési protokollban meghatározott referencia izodózisgörbe körbeveszi-e a céltérfogat (PTV) kontúrjait. Ellenőrizni kell a dózismaximum értékét, helyét. Külön figyelmet kell fordítani a sugármezők környezetében lévő védendő szervek dóziseloszlására, szem előtt tartva a betegbeállítás pontatlanságából eredő bizonytalanságot is. A dóziseloszlás megjelenítésére számos lehetőség van, a transzverzális síkokon kívül a dóziseloszlás elemezhető coronalis, saggitalis és tetszőlegesen rekonstruált síkokban is, valamint lehetőség van háromdimenziós dózismegjelenítésre is. Az 13.16. ábrán látható egy fej-nyaki terv transzverzális, saggitalis és coronalis dóziseloszlása.



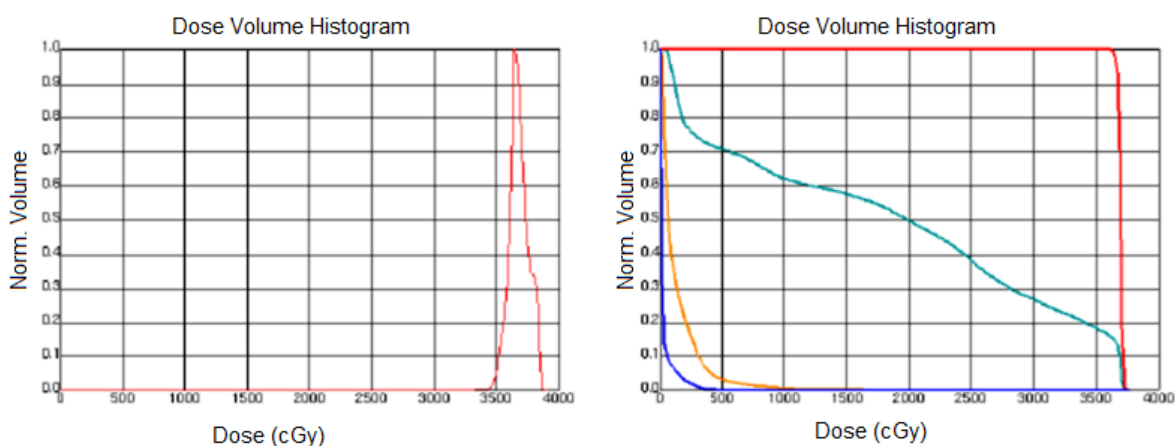
13.16. ábra. Fej-nyaki terv transzverzális, saggitalis és coronalis dóziseloszlása.

13.6.2. Dózis-térfogat hisztogram

A 3D és IMRT besugárzási tervek ellenőrzéséhez nélkülözhetetlen a DVH elemzése. A DVH-k az adott kontúrozott anatómiai képletre vonatkoztatva a dóziseloszlást grafikusán foglalják össze, így lehetőség nyílik arra, hogy az egyes anatómiai képletek könnyen összehasonlíthatóvá váljanak.

A gyakorlatban a DVH-k két típusát elemzik (13.17. ábra):

- Differenciális DVH – egy szerv meghatározott dózissal besugárzott térfogatról ad információt
- Kumulatív vagy integrális DVH – azt a térfogatot határozza meg, amit legalább egy bizonyos dózissal besugárzunk az adott frakció- vagy összdózis esetén.



13.17. ábra. Differenciális DVH (balra) és integrális DVH (jobbra).

Mindkét típuson a dózis függvényében van ábrázolva az egyes ROI-k térfogata. Az integrális DVH tengelyén lévő adott dózishoz tartozó térfogat érték azt a térfogatot jelenti,

ami legalább az adott dózist megkapta. A differenciális DVH minden dózis értékhez azt a térfogatértéket rendeli, ami pontosan az adott dózist kapta. A különböző sugárterápiás tervek esetében a DVH-kból ki kell olvasni minden térfogathoz a megfelelő V_{xx} értéket, amely azt a térfogatot jelenti, ami legalább xx % dózist kap, illetve több különböző D_{xx} értéket is, mely azt a dózist adja meg, amit a térfogat legalább xx %-a kapott.

A DVH-k elemzésénél előforduló dózisok definíciói

- **Maximum Dose (D_{max}):** a PTV-n (tervezési céltérfogat) belüli maximális dózis
- **Hot Spot:** a PTV-n kívüli dózis, amely nagyobb a PTV dózisának 100 %-ánál, jelentősége csak a 15 mm-nél nagyobb átmérőjű területeknek van
- **Minimum Dose (D_{min}):** a meghatározott terület legkisebb dózisa
- **Average Dose (D_{av}):** a rácspontokban számított, dózisok átlaga
- **Median Dose (D_{median}):** a rácspontokban számított, nagyság szerint rendezett dózisok középső értéke
- **Modal Dose (D_{mod}):** a választott térfogat rácspontjaiban leggyakrabban előforduló dózis értéke.

Tolerancia dózisok meghatározása

- A normálszövetek tolerancia dózisa a TD5/5 és TD5/50 az NTCP (Normal Tissue Complication Probability) 5 % és 50 %-nak felel meg 5 évvel a sugárkezelés után.
- Bizonyos esetekben a referencia térfogat a szervek egész térfogatát jelenti, más esetekben, mint pl. a gerincvelőnél a tolerancia dózis a gerincvelő térfogatának 5, 10 és 20 cm-es szakaszára vonatkozik, ahol a referencia térfogat a gerincvelő 20 cm-es szakaszához tartozó térfogatnak felel meg. Bőr esetében a tolerancia dózis a 10, 30 és 100 cm² felületre vonatkozik, ahol a referencia térfogat a 100 cm²-es területnek felel meg.
- TD5/5 – tolerancia dózis 5/5 – 5 %-os esély a kései sugárkárosodás bekövetkezésére 5 évvel egy adott dózissal történő sugárkezelés után
- TD 5/50 – tolerancia dózis 5/50 – 50 %-os esély a kései sugárkárosodás bekövetkezésére 5 évvel egy adott dózissal történő sugárkezelés után

13.6.3. A tervértékelési indexek

Homogenitás index

A besugárzás tervezésekor fontos, hogy a céltérfogat homogén dóziseloszlást kapjon, ennek sokféle tudományos definíciója ismert. Ezek közül az ICRU 83-as a HI indexet ajánlja az IMRT tervek esetében:

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$$

Ez az index a homogenitást a DVH görbe három pontja alapján határozza meg, és figyelembe veszi az aluldozírozást is. Ideális (elméleti) esetben a HI értéke 0.

Konformitási indexek

A konformitás lényege, hogy a tumor a lehető legnagyobb dózist kapja meg, miközben a védendő szerveknek a lehető legkisebb a dózisterhelése, tehát kevésbé károsodnak. Tehát a konformitás jellemzi egyrészt, hogy a céltérfogat mekkora részét tudtuk referenciadózissal ellátni, másrészt, hogy a normálszövetek mekkora dózist kaptak. A referenciadózison általában az előírt dózis 95 %-át értjük. A szakirodalomban többfajta konformitási index ismert, ezek közül itt kettőt ismertetünk.

Az első a van't Riet és munkatársai által bevezetett konformitási szám:

$$CN = \frac{TV_{RI}}{TV} \times \frac{TV_{RI}}{V_{RI}}$$

A képletben szereplő TV_{RI} a referencia izodózis görbe által lefedett céltérfogat, a TV a céltérfogat nagysága, a V_{RI} pedig a referencia izodózis görbe által határolt térfogat. A CN arról ad tájékoztatást, hogy a céltérfogat hányad részét láttuk el referenciadózissal, és a referencia izodózis mekkora része esik a céltérfogaton belülre. CN értéke 0 és 1 közé eshet, ideális esetben (a klinikai gyakorlatban nehezen elérhetően) pedig 1-et ad. A CN index hátránya, hogy a védendő szerveket nem veszi figyelembe, azokról nem ad tájékoztatást. Ennek a kiküszöbölésére definiálták a konformitási indexet:

$$COIN = \left[CN \times \prod_{i=1}^{N_{CO}} \left(1 - \frac{V_{COref,i}}{V_{CO,i}} \right) \right]$$

N_{CO} a védendő (kritikus) szervek száma, $V_{COref,i}$ az i -dik védendő szerv legalább referenciadózist kapó térfogata, $V_{CO,i}$ pedig az i -dik védendő szerv térfogata. A CN pedig a fentebbi konformitási szám. Látható, hogy itt a szorzással minden kontúrozott védendő szervet figyelembe veszünk. A COIN ideális értéke a védendő szervekre 1, hiszen ilyenkor a szorzásban lévő tag 1 lesz. Ahogy a konformitási számnál, ez is csak elméleti érték, a gyakorlatban ritkán fordul elő.

Tervminőségi index

A besugárzási terv jóságát minősítő indexet a következő független paraméterekből számolhatjuk:

- Az egészséges szövet konformitási indexe, mely megegyezik a fentebb definiált CN konformitási szám második tagjával:

$$H = \frac{TV_{RI}}{V_{RI}}$$

A képletben szereplő TV_{RI} a referencia izodózis görbe által lefedett céltérfogat, V_{RI} pedig a referencia izodózis görbe által határolt térfogat. A H paraméter értéke 0 és 1 között változhat.

- A céltérfogat dózisselátottságát jellemző tag, mely ellenőrzi, hogy az általunk megadott feltételek a gyakorlatban mennyire teljesülnek:

$$M = \frac{\sum_{i=1}^p \left(\frac{V_{Di}}{V_{RDi}} \right) + \sum_{i=1}^q \left(1 - \frac{V_{Di}}{V_{ADi}} \right)}{\sum_{i=1}^p \left(\frac{100}{V_{RDi}} \right) + q}$$

A képletben szereplő p a hidegpontok ellenőrzésének száma, q pedig a forrópontok ellenőrzésének száma, a térfogatok közül V_{Di} megadja a céltérfogat i -dik dózisszint által lefedett térfogatát, V_{RDi} és V_{ADi} pedig a feltételként meghatározott térfogat értékek. A feltételek a PTV-re általában a következők: $V_{90} > 98\%$, $V_{95} > 95\%$, $V_{107} < 2\%$. Ebben az esetben tehát a hidegpontok száma (p) 2, a forrópontok száma (q) pedig 1 volt, így a jósági függvény:

$$M = \frac{\left(\frac{V_{90}}{98} \right) + \left(\frac{V_{95}}{95} \right) + \left(1 - \frac{V_{107}}{2} \right)}{\left(\frac{100}{98} \right) + \left(\frac{100}{95} \right) + 1}$$

Az M függvény értéke ideális esetben 1.

- A védendő szervek védelmét ellenőrző hibafüggvény, amely az ezekre vonatkozó dózismegszorításokat veszi figyelembe:

$$P = \frac{1}{N_{CO}} \times \sum_{j=1}^{N_{CO}} \left\{ \frac{1}{m} \times \sum_{i=1}^m \left[1 - \frac{V_{Oj,Di}}{V_{Oj,ADi}} \right] \right\}$$

N_{CO} a védendő szervek száma, m az egyes szervekre előírt feltételek száma, $V_{Oj,Di}$ a j -edik szerv i -edik dózisszint által besugárzott térfogata, $V_{Oj,ADi}$ pedig a j -edik szerv i -edik dózisszint által maximálisan besugarazható térfogata. P értéke ideális esetben 1, negatív eredmény mellett viszont az irodalom szerint a tervet el kell vetni.

A három paramétert felhasználva adódik a tervminőségi index:

$$PQI = \sqrt{(1 - H)^2 + (1 - M)^2 + (1 - P)^2}$$

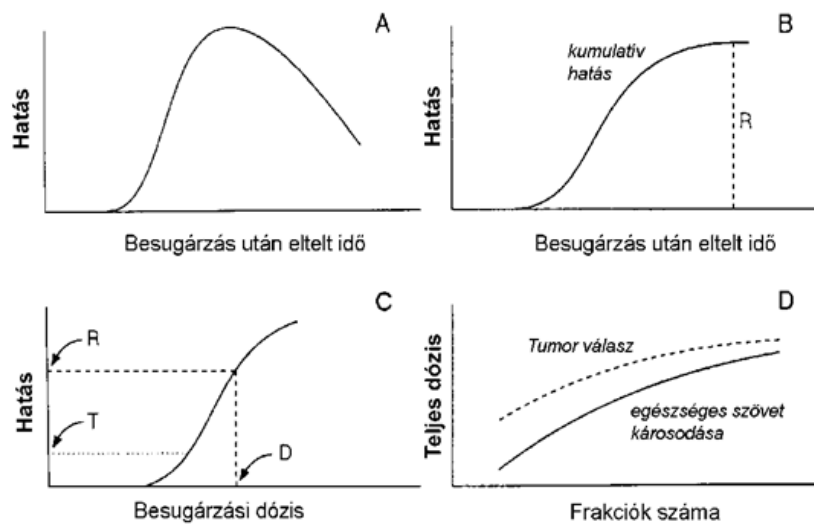
13.6.4. Lokális tumor kontroll valószínűsége (TCP) és az egészséges szövet károsodásának valószínűsége (NTCP)

A sugárterápiás kezelés során a daganat közelében elhelyezkedő egészséges szövetekben is elnyelődik a sugárnyaláb, e dózis hatására lényeges károsodás következhet be az ép szövetekben. A különböző besugárzási technikákat összehasonlíthatjuk tumorpusztító hatásuk alapján, ekkor a lokális tumor kontroll valószínűségét (TCP) vizsgáljuk, és összehasonlíthatjuk abból a szempontból is, hogy milyen mértékű egészséges szöveti károsodást okozhatnak, ekkor az NTCP értékét elemezzük. Az NTCP egy adott térbeli és időbeli eloszlású besugárzás hatására bekövetkező károsodás várható előfordulási gyakoriságát adja meg.

A sugárterápia következtében a besugarazott egészséges szövetekben különböző válaszreakciók alakulnak ki, az enyhe panaszoktól egészen az életminőséget vagy magát az életet veszélyeztető súlyosabb tünetekig. Ezek a panaszok jelentkezhetnek a kezelés alatt, mint korai mellékhatások és a kezelés befejezésétől számított több hónap elteltével, ekkor késői mellékhatásokról beszélünk. A hatás kifejlődésének időtartama erősen függ a szövet fajtájától, a dózis nagyságától, a sugárzás dózisteljesítményétől, a frakcionálási protokolltól és a besugarazott szerv, szervrész térfogatától. Az egészséges szövetek sugárbiológiai kutatása a 1980-as években indult gyors fejlődésnek, amikor Thames és mtsai (1982) felfedezték, hogy a korai és késői mellékhatások, szöveti reakciók kialakulása változik a különböző frakcionálási sémák alkalmazása esetében. A sugárhatás ábrázolásának négyféle típusát különböztetjük meg (13.18. ábra: A, B, C, D):

1. Szöveti károsodás időbeli változása (A)
2. Kumulatív hatás (B)
3. Dózis-hatás görbe, a különböző nagyságú dózisokra adott válasz mérésén alapul (C)
4. Izoeffekt görbe a normálszövet és a tumor válasz meghatározott mértékű károsodása alapján (D)

A besugárzott szövetekben kialakuló károsodás mértéke az idő múlásával növekszik, majd eltűnhet (13.18. A ábra). Ha ezt a hatást az idő szerint összegezzük, akkor kapjuk meg a kumulatív hatás görbét az idő függvényében (13.18. B ábra). Ha a szövet válaszát (a sugárzás hatását) a különböző nagyságú dózisok függvényeként ábrázoljuk, akkor kapjuk a dózis-hatás görbét, amelynek nagy jelentősége van a sugárbiológiában. A különböző NTCP modelleket ilyen típusú összefüggések alapján hozták létre. A görbe helyzete a dózistengely mentén az illető szövet sugárérzékenységevel függ össze, míg a meredekségének a dózis eszkaláció vizsgálatában van jelentősége.



13.18. ábra. Sugárzás hatásának négyféle típusú ábrázolása. A) szöveti károsodás időbeli alakulása. B) kumulatív hatás. C) dózis-hatás görbe, ami a különböző nagyságú dózisokra adott válasz mérésén alapul. D) izoeffekt görbe a normálszövet és a tumor válasz meghatározott mértékű károsodása alapján. Az ábrán látható R – a dóziszválasz, a T – a klinikailag tolerálható válasz, D – a besugárzás dózisa.

Különböző nagyságú összdózist különböző nagyságú frakciódózissal adhatunk. Meghatározott esetekben a különböző összdózis és frakciódózis kombinációk sugárbiológiai hatása egyforma lehet. Egy rögzített hatáshoz tartozó különböző dózisos és frakció számok ábrázolásával izoeffekt összefüggéseket kapunk (13.18. D ábra).

Sejtkultúrákon végzett és *in vivo* kísérletek, csakúgy mint a klinikai megfigyelések, azt igazolják, hogy mind a tumor sejtek, mind az egészséges szöveteket alkotó sejtek sugárérzékenysége egyéenként különböző lehet. A gyakorlatban a különféle tumor típusok sugárérzékenységét valamilyen átlagos sugárérzékenységet reprezentáló mutatóval jellemzik, bár vannak törekvések a tumor sugárérzékenységének egyéni meghatározására is. Az egészséges szövetekre ugyanez mondható el.

A sugárérzékenység egyéni változékonysága a populációra átlagolt dózis-hatás görbe (pl. TCP, ld. 13.18. C ábra) meredekségének csökkenését eredményezi. A dózis-hatás görbe meredeksége jellemzi, hogy egységnyi dóziszövekedés hatására mennyivel nő meg a szóban forgó kimenetel bekövetkezésének valószínűsége, meghatározza, hogy az adott szövettípus érzékenysége hogyan változik a fizikai dózis függvényében. Ha a daganat sugárérzékenységét jellemző görbe meredek, fokozottan ügyelni kell a pontos dózis leadásra, hiszen kismértékű aluldozírozás nagy TCP-csökkenést eredményezhet, és fordítva. Egészséges szövet esetén, ha nagy a dózis-hatás görbe meredeksége, akkor olyan besugárzási tervet kell készíteni, amivel a lehető legkisebb az adott szövet, szerv sugárterhelése, mivel

néhány Gy dóziscsökkenés jelentős NTCP-csökkenést eredményez. Az emberi szervezetben hasonló a helyzet: a tumor különböző sugárérzékenységű sejtek halmazából áll, ezért a TCP görbe meredekségének elméleti várható értéke valóságban kisebb lesz. A kezelőorvosnak a terápiás dózist úgy kell előírni, hogy a sugárterápiás kezelés képes legyen maradéktalanul elpusztítani a legsugárérzékletlenebb sejteket is, úgy, hogy a védendő szervek károsodásának valószínűsége az elfogadható érték alatt maradjon.

A különböző összdózisú, frakciódózisú besugárzásokat az LQ-modell segítségével lehetséges egységesíteni, majd ezt követően válik lehetővé az NTCP-modell számítás. Az LQ-modell szerint egy adott biológiailag effektív dózis hatására biztosan bekövetkezik egy bizonyos hatás, kimenetel, míg az NTCP szerint csak bizonyos valószínűséggel. NTCP számítás során figyelembe vehető a besugarazott térfogat nagysága, a szövet szerkezeti, funkcionális felépítése. A két módszer egymással nem helyettesíthető.

Az egészséges szövetek károsodásának valószínűsége sugárterápia során (NTCP) az a szám, amely megmondja, hogy adott dózisú homogén besugárzás hatására a betegek hány százalékában alakul ki a vizsgált nem kívánatos mellékhatás bizonyos időn belül, ami általában öt év. Úgy is értelmezhetjük, hogy száz „egyforma” beteg közül, akik teljesen azonos homogén besugárzásban részesültek, hányban alakul ki egy bizonyos szervben előre meghatározott károsodás, ha az adott szervnek ismert térfogat hányadát éri a sugárzás.

A célsejt-elmélet alapján azt mondhatjuk, hogy az egészséges szövetek károsodásának valószínűsége a célsejtek túlélő hányadának nagyságával hozható összefüggésbe. Ha a frakciódózis, az összdózis, a teljes kezelési idő és a többi fontos paraméter különböző kombinációi azonos mértékű sejt túlélést eredményeznek, akkor a várható egészséges szöveti károsodás (NTCP) ugyanakkora. Ezeket a kombinációkat izoeffektívnek nevezzük, mert egyforma károsodást (hatást) vagy NTCP-t eredményeznek.

Az alábbiakban a fenomenológiai modellek közül néhány olyan modellt ismertetünk röviden, melyeket gyakran alkalmaznak a várható szöveti károsodás kiszámítására. Ezek a modellek empirikusak, mivel a klinikai tapasztalatra alapozva az egészséges szövetek károsodásának valószínűségét kísérelik meg matematikailag leírni, illetve extrapolálni olyan dózistartományokra, ahol tapasztalataink hiányosak vagy egyáltalán nincsenek.

Dózis-térfogat hatások

A tumor besugárzásánál mindig arra törekszünk, hogy annak teljes térfogatában nagy dózis nyelődjön el, míg az egészséges szöveteknek minél kisebb részét minél kisebb sugárdózis érje. A TCP és NTCP számítása ezért lényegesen különbözik egymástól, hiszen a célul kitűzött kimenetel is egészen más. Egészséges szövetek esetében a besugarazott szerv vagy szervrész relatív nagyságát, térfogatát használhatjuk a várható károsodás becslésére. A dózis-térfogat összefüggés minden egyes szervre más és más. Két alaptípus különböztethető meg:

1. A besugárzás során adott kritikus dózis elérése szükséges az adott károsodás bekövetkezéséhez.
2. A besugárzás során egy kritikus nagyságú térfogatrésznek kell bizonyos nagyságú dózist megkapnia az adott károsodás meghatározott valószínűségű bekövetkezéséhez. A hatás a besugárzott térfogattól való függésének lehetséges matematikai megfogalmazásait az alábbiakban ismertetett *Lyman*-, *Lyman-Kutcher-Burman* és *Lyman-Wolbarst* modellek írják le.

13.6.5. Lokális tumor kontroll valószínűséget (TCP) leíró matematikai modell

Egy adott dózisu besugárzást túlélő sejtek száma véletlenszerű, azok várható számát az ún. *Poisson-eloszlással* lehet megadni. Tegyük fel, hogy azt tapasztaljuk, átlagosan n darab sejt éli túl a besugárzást. Ekkor annak P_n valószínűsége, hogy egy kiválasztott tumorban n darab túlélő sejtet találunk:

$$P_n = \frac{a^n e^{-a}}{1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot \dots \cdot n} = \frac{a^n e^{-a}}{n!}$$

Vegyünk 100 egyforma daganatot, amelyek ugyanannyi és teljesen egyforma sejteket tartalmaznak. Sugarazzuk be mindegyiket homogénean azonos dózissal. Az egyes daganatmintákban különböző $0, 1, 2, 3, \dots, n, \dots$ stb. számú túlélő sejtet találunk. Összeadjuk a túlélő sejtek számát, és elosztjuk a daganatok számával, jelen esetben 100-zal. Ez a szám a túlélő sejtek várható értéke, azaz az átlagos túlélés, amit a -val jelöltünk. Az eredményes sugárterápia szempontjából azoknak a daganatok a száma lényeges, amelyekben nem találunk túlélő sejteket. Ezeket az eseteket tekintjük gyógyultaknak, vagyis kontrolláltuk a tumort, elpusztítottuk a daganatot, tehát a teljes tumor kontroll valószínűsége az az eset, amikor $n = 0$, azaz:

$$TCP = P_0 = \frac{a^0 e^{-a}}{0!} = \frac{1e^{-a}}{1} = e^{-a}$$

Ha olyan besugárzást alkalmazunk, amellyel 100 daganatos betegben átlagosan S daganatsejt éli túl a besugárzást, akkor 100 beteg közül:

$$TCP \cdot 100 = e^{-a} \cdot 100$$

beteg gyógyul meg. Korábban a túlélő sejtek számát N -el jelöltük, míg az S a teljes túlélési frakció tehát:

$$a = SN$$

Így a TCP:

$$TCP = e^{-a} = e^{-SN}$$

Ha a besugárzás n egyenlő frakcióban történik, frakciónként d dózissal, és az összdózis D , akkor SN helyére a korábban a *lineáris-kvadratikus modell* alapján felírt összefüggést írhatjuk, amellyel a gyógyulás valószínűségére a következő összefüggés adódik:

$$TCP = e^{-N_0} e^{-n(\alpha d + \beta d^2)} = e^{-N_0} e^{-\alpha D - \beta d D}$$

Ha a klonogén sejtek ρ sűrűsége állandó a tumor teljes V_t térfogatában, akkor a kezdeti sejtszám egyszerűen felírható:

$$N_0 = \rho V_t$$

Másrészt a biológiailag effektív dózissal:

$$-\alpha D - \beta d D = -\alpha B E D$$

A különböző frakcionálási sémák szerinti besugárzásoknál a gyógyulás valószínűsége, vagyis a tumor kontroll valószínűsége a következő összefüggés szerint számolható:

$$TCP = e^{-\rho V_t} e^{-\alpha B E D}$$

Az összefüggés alapján meghatározható, hogy a tumor kontroll homogén besugárzás esetében három tényezőtől függ:

1. a daganat nagyságától
2. az osztódásra képes tumor sejtek sűrűségétől
3. a biológiailag effektív dózistól, vagyis a frakcionálási sémától

Equivalent Uniform Dose – EUD

Többféle megoldás létezik arra, hogy a klinikumban a besugárzás során kialakuló inhomogén dóziseloszlásokat egyetlen olyan dózisértékké alakítsuk át, amivel homogén besugárzást feltételezve ugyanazt a biológiai hatást érhetjük el. A tervezőrendszerekben leggyakrabban alkalmazott mennyiség az ekvivalens homogén dózis (Equivalent Uniform Dose – EUD).

Az EUD alkalmazását Niemierko javasolta 1997-ben. Az EUD az az ekvivalens homogén dózis, ami az LQ-modell alapján ugyanakkora túlélő frakciót eredményez, mint a vizsgált inhomogén eloszlású dózis. Matematikai képlettel felírva:

$$EUD = -\frac{1}{\alpha} \prod_{i=1}^N v_i e^{-\alpha D_i}$$

ahol D_i az i -edik térfogatelemben leadott dózis, N a térfogatelemek száma, v_i az i -dik térfogatelem.

Niemierko 1999-ben továbbfejlesztette modelljét, és az új modell általános ekvivalens homogén dózis néven került be a köztudatba (generalized equivalent uniform dose, gEUD), ez a következő matematikai képlettel írható le:

$$gEUD = \left(\sum_i v_i D_i^a \right)^{1/a}$$

ahol a v_i – a D dózist kapott szerv térfogata, az a pedig a térfogati hatást leíró szövet-specifikus paraméter. Ha $a \rightarrow -\infty$, akkor a gEUD megközelíti a minimális dózis értékét, azaz az a negatív értékeit a tumor jellemzésére alkalmazzuk. Az $a \rightarrow \infty$, akkor a gEUD értéke megközelíti a maximális dózist, ez a soros szervekre érvényes, ha az $a = 1$, akkor a gEUD = számtani átlag dózissal (párhuzamos szervekre érvényes), míg ha az $a = 0$, akkor gEUD = geometriai (vagy mértani) átlag dózissal.

13.6.6. Egészséges szövet károsodásának valószínűségét (NTCP) leíró matematikai modellek

Fenomenologikus modellek

A Lyman-modell (Lyman, 1985) fenomenologikus modell, amely egy valószínűségi integrálfüggvény segítségével írja le a szöveti károsodás mértékének dózistól való függését jellemző szigmoid alakot. A modell magába foglalja azt a feltételezést, hogy a károsodás mértéke a besugárzott térfogat nagyságának hatványával arányos (hatvány szerinti függés).

A modell alkalmazható inhomogén dóziseloszlások esetén is, például a Kutcher és Burman (1989) által ismertett dózisredukciós technika segítségével. A redukálási eljárás során az általános dózis-térfogat hisztogramot átalakítják oly módon, mintha a kérdéses szerv homogén dózist kapna, mégpedig akkorát, hogy a NTCP ugyanaz legyen, mint az eredeti inhomogén dóziseloszlással. A Lyman-modellnek négy illeszthető paramétere van. Burman és mtsai (1991) találtak olyan paramétereket, amelyekkel le tudták írni Emami és mtsai (1991) adatait.

Ha egy szerv részleges v térfogatát D homogén dózissal sugarazzuk be, akkor az NTCP-t Lyman (1985) szerint a következő összefüggés segítségével számíthatjuk ki:

$$NTCP = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{x^2}{2}} dx$$

Ahol x a független változó. Ezt a függvényt probit-nek is nevezik, ezért a modellt probit-modellnek is hívják. Ebben az egyenletben

$$t = \frac{D - D_{50}(v)}{mD_{50}(v)}, \text{ és}$$

$$D_{50}(v) = D_{50}(v = 1)v^{-n}$$

Itt D_{50} egy meghatározott komplikáció, kimenetel valamilyen időtartamon belül (általában 5 év) 50 %-os valószínűséggel történő bekövetkezéséhez tartozó dózis, v a parciális relatív térfogat, $v = 1$ a teljes térfogat, m az NTCP-görbe alakját jellemző paraméter („alak” paraméter). Konkrét szervekre és a sugárkárosodás meghatározott fajtájára $D_{50}(v = 1)$, az n és m paraméterek értékeit klinikai megfigyelések alapján kell meghatározni. Burman és mtsai (1991) 28 különféle szövetre megadták ezeket a paramétereket.

A Lyman-Kutcher-Burman modell

A Lyman modell homogén D dózisu besugárzásra vonatkozik. Általános dózis eloszlások esetén a modellt ki kell egészíteni valamilyen dózisredukciós algoritmussal. Kutcher és Burman (1989) a differenciális DVH redukálásával egy olyan v_{eff} nagyságú részleges térfogat kiszámítását javasolja, amelyet a D_{max} dózissal besugarazva, ugyanazt az NTCP-t kapjuk. Ennek segítségével a Lyman modell már alkalmazhatóvá válik inhomogén eloszlásokra is:

$$v_{eff} = \sum_{i=1}^N v_i \left(\frac{D_i}{D_{max}} \right)^{1/n}$$

A Lyman-Wolbarst modell

Ez a modell szintén a Lyman-féle probit integrálra épül, csak a DVH redukció módszere más. Ebben az esetben egy effektív dózist kell keresni, amivel az egész szervet besugarazva ugyanaz a szöveti károsodás lép fel, mint az inhomogén eloszlású besugárzás hatására (Lyman és Wolbarst, 1989). Az effektív dózist a következő képlet adja meg:

$$D_{eff} = \left(\sum_{i=1}^n v_i (D_i)^{\frac{1}{n}} \right)^n$$

Logisztikus, vagy logit modell

Szintén fenomenologikus modell, ami a szöveti károsodás mértékének dózistól való függését jellemző szigmoid alakot egy másik logit függvény segítségével írja le. Szintén teljes térfogat besugárzására vonatkozik. Két változtatható paramétert tartalmaz. Ezek megfelelő megválasztásával az előzőekben ismertetett Lyman-moddal a logisztikus modell 1 %-on belül egyező eredményeket ad. A logit függvény előnye a probithoz képest az, hogy előbbi egyszerű képlettel adható meg, míg utóbbi csak integrállal.

Ez a modell a tapasztalati dózis-hatás görbéket a bonyolult alakú Lyman-féle integrál függvény helyett egy zárt formában megadható képlettel közelíti, ami két illeszthető paramétert tartalmaz:

$$NTCP(1, D) = \frac{1}{1 + \left(\frac{D_{50}}{D}\right)^k}$$

A képlet D dózisu homogén teljes szerv besugárzásra igaz, ami közvetlenül beírható az inhomogén eloszlásokra vonatkozó NTCP-összefüggésekbe, valamint a $k = 4 \gamma_{50}$, ahol a γ_{50} a dózis-hatás görbe meredeksége a D_{50} helyén. A részletek matematikailag világosak, de bonyolultak, ezért tovább itt nem részletezzük őket.

Mechanisztikus modellek

A modellek másik nagy csoportja sugárbiológiai ismereteken, és a szervek fiziológiai működésének figyelembe vételén alapul. Ezekről a modellektől jobb eredmények várhatóak abban az esetben, ha nem a szokásos kezelési sémákban használják. Az alapfeltételezés az, hogy a szervek besugárzásra adott reakciója úgynevezett funkcionális alegységeken (**F**unctional **S**ubunit – FSU) alapul, amiket több sejt alkot. Az egyes FSU-k sugárreakcióját az alkotó sejtek egyéni sugárérzékenysége, illetve regeneratív képessége szabja meg, de az egészséges szövet károsodását az FSU-k működése, illetve elrendeződése (architektúrája) határozza meg. Attól függően, hogy ezek az FSU-k hogyan szerveződnek, három különböző típusú válaszmodell létezik:

1. soros felépítésű (kritikus elem modell)
2. párhuzamos felépítésű (kritikus térfogat modell)
3. vegyes (Källman s-modell)

Soros architektúra, vagy kritikus elem modell

A soros architektúrájú modellben a FSU-k sorosan rendeződnek el. A károsodás bekövetkezik, ha akár egyetlen FSU is elpusztul. Ekkor az NTCP úgy számolható ki, mint annak valószínűsége, hogy legalább egy FSU elpusztul a sugárzás hatására. Ez

az elrendezés a soros szervekre alkalmazható (pl. gerincvelő, végbél, nyelőcső), de mind a kísérleti eredmények, mind a klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy ez a tényleges helyzet túlzott egyszerűsítése. Az egységesített formalizmust Niemierko és Goitein (1991) dolgozta ki.

Párhuzamos architektúra, vagy kritikus térfogat modell

A párhuzamos architektúrájú szövetekben az FSU-k párhuzamosan működnek egymás mellett, és néhány közülük elpusztítható anélkül, hogy a kérdéses szövet működése észrevehető károsodást szenvedne. Csak akkor észlelhető komplikáció, ha kritikus számú FSU pusztul el a sugárzás hatására. A legtisztább formában a tumor testesíti meg a paralell architektúrát, ahol a funkcionális alegység maga az osztódni képes daganatsejt, és a kritikus szám az összes klonogén sejt. A paralell modell olyan szövetekre alkalmazható, ahol erős a térfogatfüggés, mint a párhuzamos szervek esetében. A modell kidolgozása szintén Niemierko és Goitein (1993) nevéhez fűződik.

A Källman-féle s-modell

A Källman-féle s-modell (Källman és mtsai 1992) képes arra, hogy a benne szereplő s paraméter (relative seriality) értékének megválasztásával soros és párhuzamos („vegyes”) jelleget mutató szöveti hatást is tudjon modellezni. A sorosság (relative seriality) fogalmát abból kiindulva adják meg, hogy a szövet tartalmaz bizonyos arányban soros ($0 < a < 1$) és párhuzamos ($0 < b < 1$) viselkedést mutató egységeket. Ha a soros egységek száma n , a párhuzamosaké m , és az egyszerűség kedvéért feltételezzük, hogy a párhuzamos alegységek b arányszáma egyenlő eggyel, akkor $s = 1/n$. Az s kis értéke azt jelzi, hogy a szóban forgó szövet főként párhuzamos szerkezetű, míg a nagy s érték inkább soros viselkedést jelez. A modell szerint az NTCP a következők szerint számolható ki:

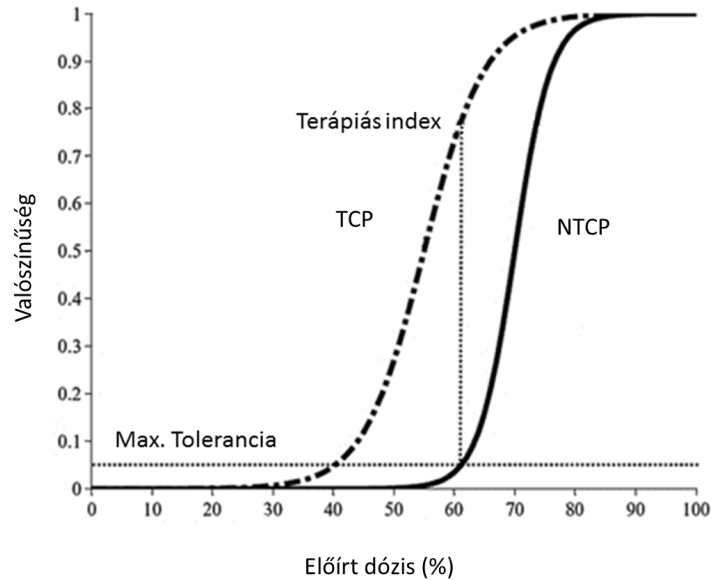
$$NTCP(D, V) = \left[1 - (1 - NTCP(D, V_{ref})^s)^{\frac{V}{V_{ref}}} \right]^{\frac{1}{s}}$$

Ebben a formulában V_{ref} a szerv teljes térfogata, vagy a besugarazott térfogat. Ha $s = 1$, akkor az s-modell átmegy a kritikus elem-modellbe.

Az újabb sugárterápiás tervezőrendszerek rendelkeznek sugárbiológia modullal, ezek alkalmazása ajánlott, a kellő óvatosság mellett. A TCP, NTCP és gEUD modellek alkalmanként szerephez jutnak a terápiás döntési folyamatban. Azt azonban nem szabad elfelejteni, hogy a különböző modellek, vagy ugyanazon modell más paraméterekkel alkalmazva különböző következtetésekre vezethet. A 13.19. ábrán látható a TCP és NTCP grafikus ábrázolása egy terv esetében.

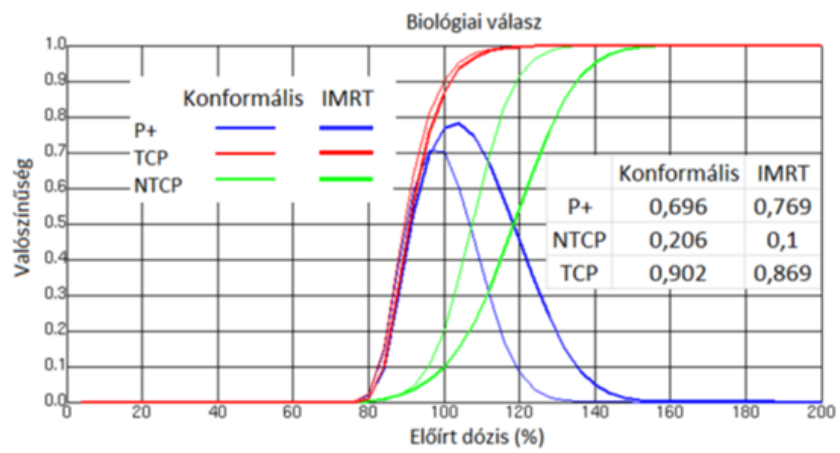
A terápiás index (Therapeutic Index) jele P^+ , ez a mérőszám a komplikációmentes tumor kontrollt jellemzi, értéke $0 < P^+ \leq 1$, ideális esetben értéke 1, a következő képlettel írható le:

$$P^+ = TCP(1 - NTCP)$$



13.19. ábra. TCP és NTCP grafikus ábrázolása egy terv esetében.

IMRT tervezésnél, ahol nagyobb konformitás érhető el az egészséges szövetek jobb védelme mellett, a TCP és NTCP görbék egymáshoz viszonyított helyzete megváltozik. A 13.20. ábrán látható a Philips Pinnacle8.0 tervezőrendszer sugárbiológiai moduljával készült konformális és IMRT terv összehasonlítása sugárbiológiai szempontok alapján.



13.20. ábra. Philips Pinnacle8.0 tervezőrendszer sugárbiológiai moduljával készült konformális és IMRT terv összehasonlítása sugárbiológiai szempontok alapján.

Irodalomjegyzék

- [1] Ahnesjö A, Aspradakis MM: Dose calculations for external photon beams in radiotherapy, *PhysMedBiol.* 44:p99–155. 1999.
- [2] Bortfeld T: IMRT: a review and preview. *PhysMedBiol.* 51:R363-R379. 2006.
- [3] Brahme A: Electron beam dose planning using Gaussian beams: mathematical background, *ActaRadiolOncol.* 20:p147–58. 1981.
- [4] Burman C et al.: Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 21:p123-135, 1991.
- [5] Emami B et al.: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 21:p109-122, 1991.
- [6] Ezzel GA, Galvin JM, Low D et al.: Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *MedPhys.* 30:p2089-2115. 2003.
- [7] Hogstrom KR, Mills MD and Almond PR: Electron beam dose calculations. *PhysMedBiol.* 26: p445–59. 1981.
- [8] ICRU 50 Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy Bethesda, MD, International Committee on Radiation Units and Measurements, 1993.
- [9] ICRU 62 Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, Bethesda, MD, International Committee on Radiation Units and Measurements, 2001.
- [10] Ikeda H: Quality Assurance activities in Radiotherapy, *Jpn. J. ClinOncol.* 32(12): p493-6. (16), 2002.
- [11] Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group: Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* Vol. 51, No. 4, p880–914, 2001 .

- [12] ICRU. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). ICRU REPORT 83, Journal of the ICRU Vol 10 No 1, Oxford University Press, 2010.
- [13] Johns HE, Cunningham JR: The Physics of Radiology. Fourth Edition. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA, p796. 1983.
- [14] Joiner MC et al.: Low-dose hypersensitivity: Current status and possible mechanisms. *Int. J. RadiatBiol.* 49(2):p379-89. 2001.
- [15] Kahn, FM: The Physics of Radiation Therapy. 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, p542. 1994.
- [16] Källman P et al.: "Tumor and normal tissue responses to fractionated non uniform dose delivery". *Int. J. RadiatBiol.* 62:p249-262, 1992.
- [17] Knöös T, Ceberg C, Weber L, Nilsson P: Dosimetric verification of a pencil beam based treatment planning system. *PhysMedBiol* 39: 1609-28. 1994.
- [18] Kutcher GJ et al.: Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiations: The effective volume method. *Int. J. RadiatOncol-BiolPhys.* 16:p1623-1630, 1989.
- [19] Lyman JT: Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *RadiatRes.* 104:pS13-S19, 1985.
- [20] Lyman JT et al: Optimization of radiation therapy IV: A dose-volume histogram reduction algorithm. *Int. I. RadiatOncolBiolPhys.* 17:p433-436, 1989.
- [21] Mould RF: Radiotherapy Treatment Planning, *MedPhys. Handbooks* 14. 1985.
- [22] Dutreix at all.: Physics for Clinical Radiotherapy, Booklet No.3, ESTRO, Leuven-Apeldoorn, 1997.
- [23] Niemierko A et al.: Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. *RadiotherOncol.* 20:p166-176, 1991.
- [24] Niemerko A et al.: Modeling of normal tissue response to radiation: the critical volume model. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 25(1):p135-145, 1993.
- [25] Starkschall G, Shiu AS, Bujnowski SW, Wang LL, Low DA and Hogstrom KR: Effect of dimensionality of heterogeneity correction on the implementation of a three-dimensional electron pencil-beam algorithm, *PhysMedBiol.* 36:p201-27. 1991.

- [26] Thames HD et al.: Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose survival relationships. *Int. J. RadiatOncol-BiolPhys.* 8:p219-226, 1982.
- [27] Webb S: The future of photon external-beam radiotherapy: the dream and the reality, *PhysMed.* 17(4):p207-15. 2001.
- [28] Van Dyk J: Advances in modern radiation therapy. The modern technology of radiation oncology, vol. 1. (editor: Van Dyk J). Medical Physics Publishing, Medison, p13-5. 2005.

14. fejezet

Az alacsony és magas dózisteljesítményű brachyterápia sugárbiológiai alapja

Pesznyák Csilla

14.1. Rövid történeti áttekintés

Henri Becquerel, francia fizikus 1896-ban felfedezte a radioaktivitást. Pierre Curie javasolta Henri-Alexandre Danlos orvosnak, hogy alkalmazza radioaktivitást a tumoros betegek kezelésére, Danlos ellenőrizte az ötletet, és megállapította, hogy a sugárzás hatására a tumor összezsugorodott. Danlostól függetlenül Alexander Graham Bell hasonló következtetésre jutott. Az intersticiális rádium terápia az 1930-as években kezdődött. Arany tűket radonnal töltöttek és ezt használták az 1950-es évek végéig, a klinikai gyakorlatban alkalmaztak még kobalt gyöngyöt, rádium tűket. Irídiumot az 1960-as évek elején kezdtek használni a tumor gyógyászatban.

A magyar sugárterápia mindig is igyekezett lépést tartani a nemzetközi fejlődéssel. 1896-ban Jutassy elvégezte az első bőrtumor-kezelést röntgensugárral. Högyes Endre az Orvosi Hetilap – A hazai és külföldi gyógyászat és Kórbúvárlás Közlönyében felveti a sugarak biológiai hatékonyságának és orvosi terápiás hasznosításának lehetőségét: *”Nem lehetetlen, hogy ezen új sugaraknak, melyeknek mechanikai tekintetben oly hatalmas szövet penetráló hatásuk van, a mellett kétségen kívül kémiai tekintetben is hatnak, terapeutikai tekintetben is szerepük fog lenni a medikában.”* 1910-ben, hazánkban is megkezdték a rádium gyógyászati alkalmazását. Gróf Semsey László, testvére, Semsey Andor végrendeletének végrehajtója, az örökhagyó kívánságának megfelelően, hagyatékának nagy részét rádiumvásárlásra fordította, amivel megalapozta a magyarországi rádiumterápiát. Ezt az adományt Kisfaludy Pálra, az Országos Társadalombiztosító Intézet kórházának

főorvosára bízták, aki 1932-ben megalapította az első rádiumosztályt. Ma az intézmény elnevezése Uzsoki utcai Kórház Fővárosi Onkoradiológia Központ. Az Országos Onkológiai Intézet elődje az 1935-ban megalapított Eötvös Loránd Rádium és Röntgen Intézet volt. 1937-től az intézet sugárfizikusai Toperczer Johanna és Bozóky László voltak. A sugárvédelmet és a sugárterápiát új alapokra helyezték az Intézetben. Bozóky László sugárfizikai laboratóriumot rendezett be, amit korszerű műszerekkel szerelt fel, közülük néhányat maga fejlesztett ki, vagy épített, alapítója és tiszteletbeli elnöke volt az Eötvös Loránd Fizikai Társulat Sugárvédelmi szakcsoportjának.

14.2. Brachyterápia alapfogalmai

A brachyterápiát nevezzük még közelbesugárzásnak, vagy belső sugárterápiának, mivel a zárt sugárforrást a testüregbe vagy a szövetközi térbe juttatva kezeljük a beteget. Az eljárás legfőbb előnye, hogy a sugárzás intenzitásának a távolság négyzetével arányos csökkenése következtében a sugárforrás környezetében a dózisgradiens meredek, így a tumoros szövetek nagy dózissal történő ellátása mellett is biztosított az egészséges szövetek hatékony sugárvédelme.

A brachyterápia előnye:

1. A tumorba, vagy közvetlen közelébe helyezhető a sugárforrás, növelve a tumor dózislefedésének pontosságát
2. Céltérfogaton kívül meredek dózisesés
3. Hatékonyabb konformális besugárzás

A brachyterápia hátránya:

1. Csak jól lokalizált tumorok ellátására alkalmas
2. Csak kis céltérfogatok hatékony kezelését teszi lehetővé
3. Munkaigényes, nagy pontosságot és klinikai gyakorlatot igénylő technika

A brachyterápiás kezelés eredményességét befolyásoló tényezők:

1. A forrás/források célterületben való elhelyezkedése
2. A dóziseloszlás meghatározására alkalmazott számolási algoritmus

3. A kezelés folyamán alkalmazott dózisteljesítmény és dóziselőírás
4. Az alkalmazott sugárforrást jellemző paraméterek pontos ismerete

A brachyterápiát különböző szempontok alapján kétféleképpen oszthatjuk fel:

1. A sugárforrás dózisteljesítménye alapján
2. A sugárforrás helyzete alapján

A sugárforrás dózisteljesítményét mindig egy adott referencia pontra határozzuk meg, mivel a forrás körül kialakuló dózistér nem homogén, a dózisteljesítmény változik a távolság függvényében. A dózisteljesítmény alapján megkülönböztetünk:

1. Kis dózisteljesítményű sugárzást – LDR (Low Dose Rate), ekkor a sugárforrás dózisteljesítménye kisebb, mint 2 Gy/óra.
2. Közepes dózisteljesítményű sugárzást – MDR (Medium Dose Rate), ekkor a sugárforrás dózisteljesítménye nagyobb, mint 2 Gy/óra, de kisebb, mint 12 Gy/óra.
3. Nagy dózisteljesítményű sugárzást – HDR (High Dose Rate), ekkor a sugárforrás dózisteljesítménye nagyobb, mint 12 Gy/óra.

Nem szabad megfeledkeznünk egy negyedik kezelési fajtáról sem, ez a PDR (pulse dose rate) technika, aminek kisebb a dózisteljesítménye, kb. 1 Gy/óra dózisteljesítménnyel napi több frakcióban kezelnek. Ezzel a módszerrel próbálják ötvözni az LDR és HDR technika előnyeit.

A sugárforrás elhelyezkedése alapján hat kezelési módszert különböztetünk meg:

1. Intrakavitális – ebben az esetben testüregbe helyezik a sugárforrást, valamilyen segédeszköz, inaktív applikátor segítségével. Jellemző céltérfogatok a méhnyak, méhtest.
2. Intersticiális – szövetközi kezelés, a tumoros testszövetbe vezetik a sugárforrást tűk segítségével. Jellemző céltérfogat a prosztatata, emlő.
3. Intraluminális – kisebb átmérőjű, csöves szervek sugárkezelésére alkalmas technika, mint pl. légcső, nyelőcső. Vékony műanyag inaktív katétereket helyeznek a szervbe, amibe bevezetik a sugárforrást.
4. Intravaszkuláris – koronáriák és perifériás artériák érszűkületét csökkentő, megszüntető kezelés.

5. Felületi kezelés – bőrfelszínen vagy a felülethez közel elhelyezkedő tumorok kezelésére alkalmas technika. A kezeléshez általában bólust alkalmaznak, ez szövetekvivalens anyag, amiben rögzíthetők azok a tűk, katéterek, amibe be lehet vezetni a sugárforrást.
6. Intraoperatív – a forrást műtéti úton juttatják a tumorba vagy a tumor közelébe.

A kezelések folyamán alkalmazott sugárforrások:

1. Fotonsugárzás – a kezelés folyamán γ -sugárzó izotópokat alkalmazunk, leggyakrabban alkalmazott izotóp az I-192.
2. β -sugárzók – β -bomlás folyamán keletkezett elektronok vesznek részt a sugárhatás kialakulásában, pl. Sr-90
3. Neutronforrások – spontán maghasadás következtében keletkezett neutronok által okozott sugárkárosodás, pl. Cf-252 (nagy LET-értékű, LDR kezeléseknél alkalmazták)

A radioaktivitás fontosabb törvényeit, paramétereit már ismertettük a 3. fejezetben, ezért itt már nem részletezzük ezeket. A leggyakoribb brachyterápiás γ -források és β -sugárzó izotópok fizikai paramétereit, mint az átlagenergiája és a felezési idő a 14.1. táblázatban láthatók.

14.1. táblázat. A leggyakoribb brachyterápiás γ -források és β -sugárzó izotópok fizikai paramétereit.

Sugárforrás	Felezési idő $(T_{\frac{1}{2}})$	Átlagenergia [MeV]	Sugárzás fajtája
Co-60	5,26 év	1,25	γ -sugárzó
Cs-137	30 év	0,66	γ -sugárzó
Ra-226	1626 év	0,80	γ -sugárzó
Ir-192	72,4 nap	0,35	γ -sugárzó
I-125	59,6 nap	0,03	γ -sugárzó
Pd-103	17 nap	0,02	γ -sugárzó
Au-198	2,7 nap	0,41	γ -sugárzó
Sr-90	28,5 év	0,55	β -sugárzó
Y-90	2,7 nap	2,27	β -sugárzó
Ru-106	1,01 év	3,4	β -sugárzó

A kezelés időtartalma tekintetében megkülönböztetünk:

1. Ideiglenes implantátumot – a forrás felezési idejénél rövidebb idő alatt történik a dózisleadás, a kívánt dózis elérését követően a forrást eltávolítják a betegből.
2. Permanens vagy állandó implantátum – a dózisleadás a forrás teljes élettartama alatt megy végbe, a forrás a betegben bomlik le, nem távolítják el a betegből. Egyszeri felhasználású, zárt sugárforrásokot alkalmaznak. Ezek olyan rövid felezési idejű izotópok, amelyeket méretre vágott aktív drótok vagy a betegben végleg bent maradó kisméretű (általában legfeljebb néhány mm hosszú, és legfeljebb 1 mm átmérőjű) sugárforrások (ún. *seed*-ek) formájában alkalmaznak.

Zárt sugárforrás alatt radionuklid-tartalmú sugárforrást értünk, amelynek konstrukciója kizárja a környezet olyan mértékű radioaktív szennyezésének lehetőségét, amely meghaladná a sugárforrás alkalmazási, szállítási és tárolási körülményeire megengedett szintet. Általában fém (néha kettős) tokozással látják el őket (hermetikusan elzárva az izotópot a külvilágtól), melynek több szerepe is van:

1. tárolja a radioaktív anyagot (sok izotóp egyben erős kémiai mérge is)
2. biztosítja a mechanikai szilárdságot
3. elnyeli a bomlás során keletkező α - és β -sugárzásokat és átengedi a γ -sugárzást

Ha a sugárforrásoknak nincs külön tokozása, akkor a radioaktív anyag csak olyan fém lehet, amelynek β -sugárzását a forrás bevonata elnyeli.

14.2.1. A γ -sugárforrások jellemzésére szolgáló paraméterek:

A brachyterápia kezdetétől – az 1900-as évektől – sokáig a rádium volt az egyedül alkalmazott izotóp. Ennek megfelelően definiálták az aktivitást (1 Ci megfelelt 1 g rádium-226 aktivitásának) és több dozimetriai mennyiséget, köztük az besugárzási dózisteljesítményt:

$$\dot{X} = \frac{A \Gamma_X}{d^2}$$

ahol, A az aktivitás (Ci) és Γ_X a besugárzási dózisteljesítmény állandó vagy gamma konstans ($\text{Rm}^2\text{Ci}^{-1}\text{h}^{-1}$), a d forrástól mért távolság. Az SI mértérendszer bevezetésével áttértek a Bq (Becquerel) alkalmazására, ahol $1 \text{ Ci} = 37 \text{ GBq}$.

A legújabb nemzetközi ajánlásokban a következő mennyiségekkel jellemzik a forrást:

1. Referencia levegő-kerma teljesítmény levegőben (Reference air kerma rate in air) – $\left(\dot{K}_{\text{air}(r_{\text{ref}})}\right)_{\text{air}}$ – az ICRU 38 és 58 által definiált mennyiség, gyengítésre és szórássra korrigált levegő-kerma teljesítményt, ahol a referencia távolság $r_{\text{ref}} = 1 \text{ m}$ (a

forrás geometriai középpontjától számítva). Az SI mértékrendszerben mértékegysége 1 Gy/s, de a klinikai gyakorlatban általában az 1 $\mu\text{Gy/h}$ (LDR), illetve az 1 $\mu\text{Gy/s}$ (HDR) alkalmazzák. Egy méter távolságban igen gyenge jelet kapunk, ezért vezették be a következő mennyiséget:

2. Levegő-kerma erősség (Air kerma strength) – S_k – ezt a mennyiséget az AAPM TG 43 definiálta, mely szerint:

$$S_k = \left(\dot{K}_{air(r_{ref})} \right)_{air} d_{ref}^2$$

Mértékegysége 1 $\mu\text{Gy m}^2/\text{h}$, az AAPM ajánlása alapján bevezettek egy új jelölést, 1 U = 1 $\mu\text{Gy m}^2/\text{h}$.

3. Besugárzási dózisteljesítmény levegőben (exposure rate in air) – \dot{X}_p – a p pont dózisteljesítménye levegőben, a forrástól mért r távolságban. Képlete:

$$\dot{X}_p = \frac{A \Gamma_X}{r^2}$$

ahol A a forrás aktivitása, Γ_X a dózisteljesítmény állandó, r a forrástól mért távolság.

4. Levegő-kerma teljesítmény levegőben: $\left(\dot{K}_{air(r)} \right)_{air}$

$$\left(\dot{K}_{air(r)} \right)_{air} = \frac{A_{app} \Gamma_{AKR}}{r^2}$$

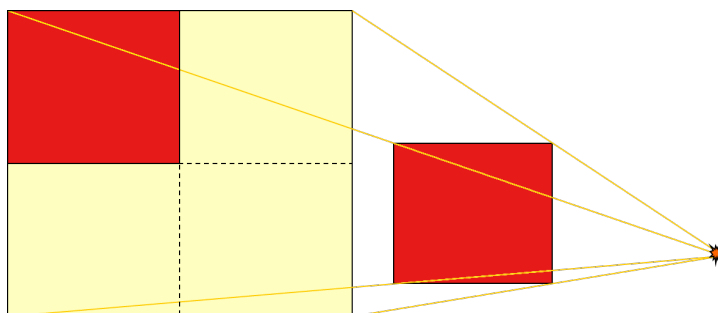
ahol A_{app} a forrás névleges aktivitása, mértékegysége Bq, a Γ_{AKR} pedig a levegő-kerma teljesítmény állandó, mértékegysége $\frac{\mu\text{Gy m}^2}{\text{h GBq}}$, r a forrástól mért távolság.

Általánosan felírhatjuk, hogy valamely árnyékolatlan, pontszerű sugárforrás által létrehozott dózisteljesítmény:

$$D_j = K_{i,j} \frac{A}{r^2}$$

ahol D_j a j -típusú dózisteljesítmény (Gy/h), $K_{i,j}$ az i radionuklid j típusú dózisállandója $\frac{\text{Gy m}^2}{\text{h GBq}}$, A a sugárforrás aktivitása (Bq) és r a forrástól mért távolság.

A klinikai gyakorlatban a dózisteljesítményt korrigálni kell a fémkapszula elnyeléséből származó dóziscsökkenéssel és a szórásból adódó dóziszövekedéssel. A távolság négyzetével történő osztást négyzetes fogyásnak is nevezzük, ami azt jelenti, hogy a távolság négyzetével csökken a dózis, ezt a 14.1 ábra szemlélteti, ahol jól látható, hogy 2-szer olyan messze negyedére csökken a dózis.



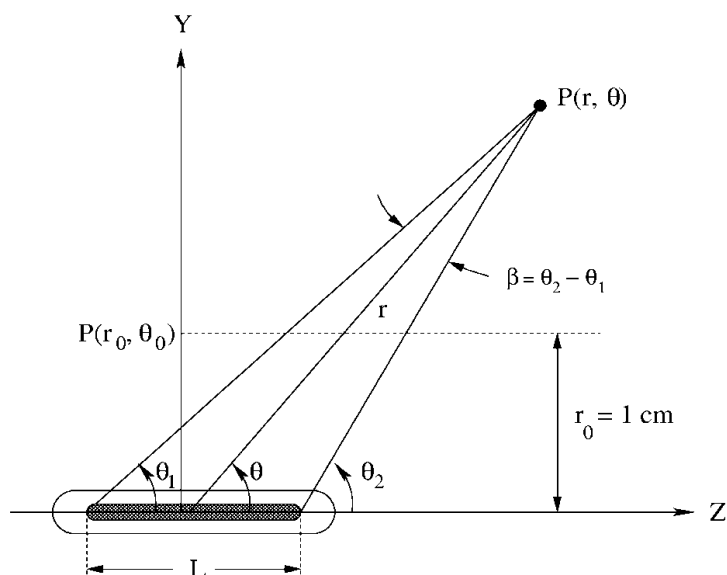
14.1. ábra. Pontforrás körül kialakuló tér négyzetes fogyása.

Az új dozimetriai meghatározásokra azért volt szükség, mert a klinikai gyakorlatban alkalmazott sugárforrások esetén a sugárforrás nem tekinthető teljes mértékben pontszerű forrásnak, a radioaktív anyagot általában tokozzák, tehát a forrást egy – néha dupla falú – fémkapszula tartalmazza és a számításokat vízre – mint szövetekvivalens anyagra – kell vonatkoztatni. A sugárforrások gyártására azonban nem alakult ki elfogadott szabvány, ezért számos típus jelent meg a piacon, amelyeket mégis egységesen kellett kezelni. Adott sugárforrásnál ezért különböző korrekciós tényezőket kell használni a forrás körül kialakuló dóziseloszlás meghatározásához.

Ebben a következő paraméterek játszanak szerepet:

- távolság (közelítőleg négyzetes fogyás)
- az izotóp és a kapszula anyagának foton elnyelése és szórása
- a közeg (szövet) foton elnyelése és szórása

Ezek közül a távolságnak van a legmeghatározóbb szerepe, a többi nehezen meghatározható. Az AAPM TG 43 kiadványában kidolgozott egy olyan dózisszámolási formalizmust, amellyel a számítások nagy pontossággal elvégezhetők. A leggyakrabban használt forrásokra vonatkozó paramétereket táblázatok formájában adták meg, amelyeket részben mérésel, részben Monte Carlo számításokkal határoztak meg. Jelenleg ezek az adatok számítanak a legpontosabbnak, ezért a tervezőrendszerek fejlesztőinek is ennek a formalizmusnak a beépítését javasolják a dózisszámoló szoftverekbe. A formalizmus hengeresen szimmetrikus forrás kétdimenziós dóziseloszlását adja meg (14.2. ábra).



14.2. ábra. Hengeresen szimmetrikus forrás geometria-függvény képletében szereplő paraméterek ábrázolása.

Polárkoordinátákat használunk, az origó a sugárforrás középpontja. A vizsgálandó P pont koordinátái r és θ , ezen kívül szükség van egy referenciapontra, melyre $r_0 = 1 \text{ cm}$, $\theta_0 = \frac{\pi}{2}$. Ekkor a dózisteljesítményt a P pontban (vízben) a következő képlettel írhatjuk le:

$$\dot{D}(r, \theta) = S_K \Lambda \frac{G(r, \theta)}{G(r_0, \theta)_0} g(r) F(r, \theta)$$

ahol:

- S_k – levegő-kerma erősség. Jellemzi a forráserőséget, méréssel határozható meg. Megegyezik a levegő-kerma teljesítménnyel 1 m-en.
- Λ – dózisteljesítmény állandó, az egységnyi levegő-kerma erősségű forrás dózisteljesítménye vízben, a forrástól 1 cm-re a forrásra merőleges egyenes mentén. (Befolyásolja a forrás geometriája, önabszorpciója és a vízben való szórás.)
- $G(r, \theta)$ – geometriai faktor vagy inkább függvény, számot ad a forrás térbeli eloszlásának megfelelő relatív dóziseloszlásról, figyelembe veszi a forráson belüli aktivitáseloszlást, de a kapszulán belüli foton elnyelődést és szóródást nem, pontforrás ese-

tében $\frac{1}{r^2}$, míg vonalforrás esetén:

$$G(r, \theta) = \begin{cases} \frac{\beta}{L r \sin \theta}, & \text{ha } \theta \neq 0, \pi \\ \frac{1}{r^2 - \frac{L^2}{4}}, & \text{ha } \theta = 0, \pi \end{cases}$$

- $g(r)$ – sugárirányú dózis-függvény, a közegben való elnyelődést és a szóródást veszi figyelembe a forrásra merőleges egyenes mentén, azaz $\theta = \frac{\pi}{2}$ irányú gyengülési és szórási korrekció.
- $F(r, \theta)$ – az anizotrópia faktor vagy függvény, figyelembe veszi a forrás körüli dóziseloszlás anizotrópiáját, beleértve a közegben történő elnyelődést és szórást.

Brachyterépiás besugárzás esetében az alábbi technikákat különböztetjük meg:

1. A forrást először az applikátorba helyezték, és csak ezt követően került a betegbe. Az applikátor olyan inaktív eszköz, amely a beteg besugárzása alatt egy vagy több radioaktív sugárforrást tartalmaz.
2. Afterloading – utántöltéses technika – két fajtáját különböztetjük meg:
 - a) Manuális vagy kézi utántöltéses technika – az applikátort vagy katétert behelyezték a betegbe és ezt követően kézzel juttatták be a sugárforrást az applikátorba, a megfelelő dózis leadását követően kézzel is távolították el a betegből a forrást. Az egészségügyi személyzet a kezelés alatt jelentős sugárterhelést szenvedett el.
 - b) Remote afterloading vagy távvezérléses utántöltéses technika – a kisméretű sugárforrást számítógép vezérelt módszerrel juttatják be az előzetesen a betegbe helyezett applikátorba. Ezzel a technikával csökkenteni lehet a kezelőszemélyzet sugárterhelését. A folyamat a manuálishoz képest gyors és biztonságos, növeli a kezelés hatékonyságát és a kezelési kapacitást. A kezelések meghatározott protokollok alapján történnek, a dóziskiszolgáltatás ellenőrizhető és reprodukálható.

14.3. LDR brachyterápia

A múlt század 30-as éveiben csak kis dózisteljesítményű kezeléseket végeztek. A daganat kiterjedését manuális vizsgálati módszerrel határozták meg és rádium tűket, tubusokat, kobalt gyöngyöt helyeztek a tumoros szövetek, szervek közelébe, vagy a szövet közé, hogy a sugárzás daganatromcsoló hatásával elpusztítsák azokat. Individuális dózistervezésre

nem volt lehetőség. Az alacsony dózisteljesítmény következtében a kezelések több napig is eltartottak, eközben a betegnek megfelelő sugárvédelemmel rendelkező helyen kellett tartózkodni.

A rádiumnak (Ra-226) sok jó tulajdonsága mellett, mint a hosszú felezési idő, nagy energia, nem szabad megfelekedni az általa okozható jelentős sugárvédelmi veszélyekről sem. A viszonylag nagy energia (0,83 MeV) miatt a kezelést végző személyzet védelme jelentős feladatokat ró a sugárvédelemre. Másik jelentős veszélyforrás, hogy a rádium leányeleme a radon, ami gáz halmazállapotú izotóp, a tokozás sérülése esetén a környezetbe jutva sugárszennyeződést okoz. Sugárvédelmi megfontolások alapján a rádiummal történő kezeléseket megszüntették a klinikai gyakorlatban.

A néhány napig tartó LDR brachyterápiás kezeléseket esetében a rádium helyét átvették az irídium és a cézium izotópok. Ezeknek az izotópoknak kisebb az energiájuk, és a leányelemeik között nem található meg a radon, így a sugárvédelmük valamivel egyszerűbb. A betegeket a forrás behelyezését követően megfelelő sugárvédelemmel ellátott kórterembe kell elhelyezni.

Napjainkban kis dózisteljesítményű, permanens implantációs brachyterápia alkalmazása történik a klinikumban. Sugárforrásként a jódt 125-ös izotópját (I-125) és a palládium 103-as (Pd-103) izotópját alkalmazzák seed-ek formájában. Ezek kisméretű megközelítőleg $5 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ nagyságú fémtokban elhelyezett zárt sugárforrások. Mivel beültetés után a betegben maradnak, így elnyújtva, a felezési idejük függvényében adják le a kívánt dózist.

A I-125 izotópot reaktorban állítják elő, felezési ideje 59,6 nap, az izotóp 0,274 MeV és 0,355 MeV energiájú γ -fotonokat emittál. Xe-124-ből állítják elő és elbomlásával Tellurium (Te-125) keletkezik. A forrás permanens implantátumként történő alkalmazásakor a levegő-kerma teljesítménye $0,13\text{-}7,58 \mu\text{Gy/h}$ közötti értékekkel rendelkezik.

A palládium 103-as izotópot (Pd-103) a stabil Pd-102-ből állítják elő reaktorban, felezési ideje 17 nap, felezőréteg-vastagsága ólomra 0,008 mm, energiája 21 keV.

Napjainkban a LDR brachyterápiás kezeléseket esetében is minden egyes betegre egyedi terv készül, figyelembe véve a beteg anatómiai sajátosságait. A permanens implantátumokat egyedi sugárterápiás tervek alapján ültetik be a betegbe műtéti körülmények között, helyi érzéstelenítéssel vagy altatásban. A besugárzási terveket CT-képek vagy ultrahang felvételek alapján készítik el. A beültetett seed-ek számát a céltérfogat nagyságának alapján határozzák meg. A tervezés folyamán számos paraméter módosításával, ellenőrzésével alakítják ki a kívánt dóziseloszlást, figyelembe véve a védendő szervek dóziskorlátait is. A beültetett sugárforrások pozícióját C-karos röntgennel ellenőrzik, dokumentálják. A teljes kezelés folyamatos sugárvédelmi ellenőrzést igényel. A beültetést végző személyzet (szakorvos, orvosfizikus és röntgenasszisztens) sugárvédelmét biztosítani kell a megfelelő felszereléssel, mint ólomkötény, védőszemüveg, speciális kesztyű. A kis dózisteljesítmény miatt főleg a szakszemélyzet kezét kell védeni, érdemes a kötelező személyi dózismérőn kívül gyűrű-dózismérőt is alkalmazni. A beültetést követően 1-2 napig ellenőrizni és felügyelni kell a beteget is.

14.4. Remote afterloading vagy távvezérléses utántöltéses technika

A LDR afterloadinghoz képest a HDR készüléket használva a kezelési idő jelentősen csökken (néhány perc), ami a forrás elmozdulásának az esélyét nagymértékben csökkenti, a dóziseloszlás tág határok között változtatható, mert a forrás különböző pozíciókban különböző ideig tartózkodhat. Hátránya, hogy mivel frakcionáltan kell a besugárzást elvégezni, a betegnek több alkalommal kell részt venni a kezelésen, így a teljes besugárzási idő akár hosszabb is lehet és a geometriai pontosságot többször kell reprodukálni, de időben még mindig rövidebb, mint a teleterápiás kezelés.

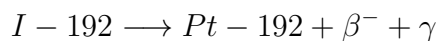
A HDR afterloading kezelésekhöz szükséges eszközök:

- sugárvédett kezelőhelység
- besugárzó készülék, megfelelő sugárvédelemmel ellátott tároló konténer
- sugárforrás
- forrás kalibrációhoz, minőségellenőrzéshez szükséges mérőberendezések
- besugárzástervező rendszer
- dózismonitorozó detektor
- lokalizációs röntgenkészülék
- applikátorok
- *in vivo* dózismérő készülék

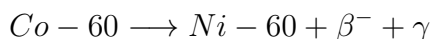
A készülékekben egy sugárforrás található, és több (12-24) csatorna van kialakítva. A többcsatornás berendezésekben is csak egy forrás található. A forrás aktivitása megközelítőleg 370 GBq, különböző gyártók különböző méretű forrásokat gyártanak, fémtokkal együtt megközelítőleg 0,5 cm átmérőjű és 1 cm hosszú.

A forrás pozicionálását léptetőmotor biztosítja a forráshoz rögzített huzalon keresztül. Miután az egyik csatornában a forrás a tervnek megfelelő időt eltöltött, a berendezés visszahúzza a forrást, és egy másik csatornában ismételtén a megfelelő pozícióba vezérli.

Az egyik leggyakrabban használt forrás az irídium 192-es izotópja (Ir-192). Ezt atomreaktorokban állítják elő neutron-besugárzással a stabil 191-es irídium izotópból. Felezési ideje 74,2 nap, ami miatt ideális esetben a töltetet 3 havonta cserélni kellene, különben túl hosszú lesz a kezelés ideje. Negatív β -bomlással bomlik, elektronbefogás útján keletkezik γ -sugárzás, bomlási egyenlete a következő:



Felezőréteg-vastagsága 4,5 mm ólom, és a β -sugárzást 0,1 mm platina már elnyeli. Az elmúlt években afterloading készülékeknél ismét elkezdték alkalmazni a Co-60 izotópot is. Előnye az Ir-192-höz képest a hosszú felezési ideje, ami miatt költségmegtakarítás érhető el, mivel csak öt évente kell forrást cserélni. Co-60 izotópot a Co-59-ből lehet előállítani, neutronaktiválással, az így keletkezett izotóp a következő folyamat során bomlik le:



Felezési ideje 5,26 év, két γ -foton keletkezik, energiájuk 1,33 MeV és 1,17 MeV, átlagos energiájuk 1,25 MeV. Felezőréteg vastagsága ólomra 10 mm.

A besugárzó készülék része a megfelelő sugárvédelemmel ellátott tároló konténer, benne a sugárforrással. A sugárforrást hozzáforsztatják egy fémhuzalhoz és kezeléskor ennek a huzalnak a segítségével léptetőmotor mozgatja a forrást a kívánt pozícióba, rendszerint 0,5 cm-es lépésközzel. A készülék része az ellenőrző kábel, aminek a végén inaktív (*dummy*) forrás található. A kezelés megkezdése előtt az inaktív forrás végigmegy a katótereken és a rendszer ellenőrzi, hogy átjárható-e, nincs-e benne törés vagy szűkület, illetve a csatlakozók rendben vannak-e. Az aktív forrás csak akkor hagyja el a tároló konténert, ha semmiféle akadály nincs az útjában. Különböző megszakítóberendezések, reteszek alkalmazása sugárvédelmi szempontból kötelező, ilyenek a vészleállító gomb, ajtóérintkező, amik használatával a kezelés szükség esetén megszakítható, majd újraindítható. Áramkimaradás esetén akkumulátorról működő tartalékmotor a forrást azonnal visszahúzza, ezzel megszakítva a kezelést. A kezelés megkezdése előtt a sugárforrás nélküli, inaktív applikátort a betegbe helyezik, majd röntgenfelvétellel ellenőrzik az applikátor helyes pozicionálását és egyben dokumentálják a kezelés pontosságát. A sugárforrást automatikus vezérléssel az applikátorba juttatják. Remote afterloading készülék fényképe a 14.3. ábrán látható.

Az 1990-es évek végéig a tervezőrendszerek csak a forrás körüli dózisteret határozták meg, míg a számítástechnika gyors fejlődése lehetővé tette az ultrahang vagy CT-képek alapján történő besugárzástervezést a brachyterápiában is. Ebben az esetben is, a teleterápiához hasonlóan, a szakorvos a képkészleten bejelöli a céltérfogatot és a védendő szerveket. Ezt követően a kezelési technika függvényében a tervezőrendszer meghatározza az egy vagy többcsatornás kezelés esetében, hogy a forrás az egyes pozícióban mennyi időt töltsön el, így kialakítva a kívánt dóziseloszlást. Különböző paraméterek változtatásával lehet a tervet módosítani. Egyes tervezőrendszerek számolási algoritmusai napjainkban sem veszik figyelembe a testen belüli inhomogenitásokat és szóráskorrekciót sem végeznek. Ennek magyarázata az, hogy a sugárforrás környezetében az $\frac{1}{r^2}$ -es gyengülés dominál, és a lágyszövet abszorpciója ehhez képest elhanyagolható.



14.3. ábra. Remote afterloading készülék fényképe.

Besugárzási terv kiértékelése:

- a katéterekhez és az anatómiához viszonyított 2D-s és 3D-s dóziseloszlás elemzése
- a referencia pontokra vonatkozó dózisstatistikák (átlag, minimum, maximum, szórási) meghatározása, összehasonlítása
- a besugárzási terv dózis-térfogat hisztogramjának (DVH) elemzése
- a céltérfogathoz viszonyított 3D-s dóziszfelületek és térfogati paraméterek elemzése
- dózis-homogenitási és konformitási paraméterek meghatározása, vizsgálata

Pulsed Dose Rate

- A besugárzó készülék nagyon hasonlít a HDR készülékhez, de a forrás aktivitása sokkal kisebb (megközelítőleg 37 GBq (1 Ci) ellentétben a HDR esetében ahol 370 GBq (10 Ci))
- Hasonlóan, mint a HDR kezeléseknél itt is a források léptetésével alakítják ki a dóziseloszlást.
- A kezelési idő megközelítőleg megegyezik a LDR kezelési idejével, megtartva annak kedvezőbb sugárbiológiai hatását.
- A beteget be kell fektetni a kórházba, a forrás 10 $\frac{\text{perc}}{\text{óra}}$ -t sugaraz, majd visszamegy a készülékbe, ezt óránként megismétli, miközben mini-frakciókkal (pulzálva) kezeli a beteget 1 Gy dózissal.

14.5. Minőségi indexek a brachyterápiában

1. Dose Homogeneity Index (Dózis homogenitás index) – DHI

Ugyanaz a funkciója, mint a teleterápiában, ebben az esetben is a céltérfogat homogén dóziseloszlást ellenőrzi, más paraméterek segítségével. (a képletekben V_{nnn} azt a térfogatot jelöli, amely nnn %-os dózist kapott):

$$DHI = \frac{V_{100} - V_{150}}{V_{100}}$$

2. Dose Nonuniformity Ratio – DNR

$$DNR = \frac{V_{150}}{V_{100}}$$

3. Coverage Index (lefedettségi index) – CI

$$CI = \frac{V_{150}}{100}$$

Megmutatja, hogy a célterület hányad része kapja meg a referencia dózist.

4. External Volume Index – EI

$$EI = \frac{NTV_{Dref}}{V_{100}}$$

A referenciadózissal egyenlő vagy nagyobb dózist elszenvedett egészséges szövet térfogatának (Normal Tissue Volume – NTV) és a referencia dózist kapott céltérfogatnak az aránya.

5. Overdose Volume Index (Túldozírozási térfogati index) – ODI

$$ODI = \frac{V_{200}}{V_{100}}$$

A referenciadózis kétszeresével egyenlő vagy nagyobb dózist elszenvedett céltérfogat-rész és a referencia dózist kapott céltérfogat aránya.

A teleterápiánál bemutatott konformitási indexek a brachyterápia esetében is alkalmazhatóak, tehát a CN és a COIN is részét képezi a tervezésnek.

14.6. Sugárbiológia szerepe a brachyterápiában

Ha a brachyterápiás kezelések sugárbiológiai hatásáról beszélünk, meg kell állapítani, hogy az egyes brachyterápiás módszereknek más-más hatása van az egészséges és a tumoros sejtekre. Minden esetben a dózisteljesítménynek van jelentős szerepe, ezért az egyes technikákat külön tárgyaljuk. Az LQ modellt részletesen bemutattuk a 12. fejezetben, a sugárhatást jellemző paramétereikről, mint a repopuláció, reoxigenizáció, redisztribúció és repair szintén írtunk a könyv első részében, így ezeket csak az adott brachyterápiás technika függvényében ismertetjük.

14.7. HDR brachyterápia

A nagy dózisteljesítményű brachyterápiás kezelésre ugyan azok a sugárbiológiai megállapítások érvényesek, mint a fracionált teleterápiára, az egyetlen kivételt a térfogati hatás képezi. A sugárzás hatékonyságának szempontjából igen jelentős szerepe van a repair mechanizmusnak, a repopulációnak és a reoxigenizációnak. Hatásuk nem észlelhető közvetlenül a besugárzást követően, de két frakció között jelentős a szerepük.

Repair hatása: rövid besugárzási idő alatt a sejtpopuláció túlélési frakciója, S csökken a dózis növekedésével. A jelenséget matematikailag két folyamat összegzésével tudjuk modellezni.

- Letális károsodás – azt jelenti, hogy a sejt a sérülést nem képes kijavítani, és mindenféleképpen el fog pusztulni. Ha két törés keletkezik, akkor mindkét lánccsémát megsérül, a törtségek messze kerülhetnek egymástól. Emiatt letális kromoszómaaberrációk alakulhatnak ki, ami ún. *mitotikus sejthalál*hoz vezethet. Ionizáló sugárzás hatására a sejt nem azonnal pusztul el, hanem még megkísérel néhányat osztódni, s csak ezután következik be a sejthalál. Nem javítható folyamat, a sejtek 100 %-a elpusztul, a túlélési frakciót (S) az LQ modell alapján a következő képlettel írhatjuk le: $S = e^{-\alpha D}$

- Szubletális és potenciális károsodás – a szubletális károsodás egy kevésbé súlyos, reparábilis sérülés (ebben az esetben sugárhatásra egyláncú DNS-törés keletkezik), melyet a sejt a javító mechanizmusok (DNS repair-rendszer) segítségével gyorsan ki tud javítani. A potenciálisan letális károsodás letális károsodás lenne, de a sejt bizonyos feltételek mellett képes kijavítani, pl. lehetőség van arra, hogy a javító mechanizmusok működése beinduljon és a potenciálisan letális károsodásokat a sejt kijavítsa. A túlélési frakciót (S) az LQ modell alapján a következő képlettel írhatjuk le: $S = e^{-\beta D^2}$

A két rész összeadásával kapjuk meg az LQ-modell képletét:

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

A repopuláció a késői sugárhatásra (szövetkárosodásra) nincs hatással, ha a kezelés 6-7 hétig tart, de jelentős szerepet játszik a tumorsejtek elpusztításában és az egészséges szövetek korai sugárkárosodásában. A 3-4 hétnél rövidebb kezeléseket alatt a sejtsztódásnak (proliferációnak) igen csekély hatása van a tumorra. Ezt követően a gyorsan növekvő tumorok esetében megfigyelhető az akcelerált repopuláció. A bőr és nyálkahártya korai sugárkárosodását figyelve megállapítható, hogy a spontán szövet kinetika változatlan a besugárzás kezdetétől a tizedik napig, ezt követően a sejtcserélődés üteme felgyorsul. Ez a folyamat a sugárkezelést követő két hétben még fennmarad, majd ezt követően visszatér a normál állapotba.

Reoxigenizáció: az egyszeri nagy dózisú sugárzást követően az oxigenizált sejtek elpusztulnak, a hypoxiás sejtek túlélnek. Az aerob sejtek eltűnnek, ezáltal a kapillárisok és a hypoxiás sejtek közelebb kerülnek egymáshoz, így az oxigén eléri a hypoxiás sejteket, ezek oxigenizálódnak és sugárérzékennyé válnak. Ez a folyamat órákig, hetekig eltarthat.

A HDR brachyterápiára az LQ-modell a következő alakban írható fel:

A sejt túlélésének valószínűsége:

$$p(\text{túlélés}) = e^{-\alpha d - \beta d^2} = SF_d$$

Az E sugárhatás n számú frakció esetében a következő matematikai képlettel jellemezhető:

$$E = -\ln(SF_d)^n = -n \ln(SF_d)$$

$$E = n (\alpha d + \beta d^2)$$

$$E = \alpha D + \beta d D$$

mivel a $D = n d$, ahol a D a kezelés összdózisa, d a frakció dózis és n a frakció szám.

Amennyiben rendezzük a fenti egyenletet:

$$\begin{aligned}\frac{1}{D} &= \frac{\alpha}{E} + \frac{\beta}{E}d \\ \frac{1}{n} &= \frac{\alpha}{E}d + \frac{\beta}{E}d^2 \\ D &= \frac{\frac{E}{\alpha}}{1 + \frac{d}{\alpha/\beta}} \\ \frac{E}{\alpha} &= D \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] = BED\end{aligned}$$

Más alakban:

$$BED = n d \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

A HDR brachyterápiában is alkalmazzák a biológiai izoeffektív (EQD_2) vagy normálszöveti dózis (NTD) képletét:

$$EQD_2 = NTD = D \frac{d + \alpha/\beta}{2 Gy + \alpha/\beta}$$

14.7.1. LDR brachyterápia sugárbiológiai hatása

Kis dózisteljesítmény esetében a szubletális károsodások repair mechanizmusa a leggyorsabb folyamat. Ennek hatása már a sugárkezelés megkezdését követő 15-30 percben észlelhető és körülbelül a sugárkezelést követő 6 órában be is fejeződik. Az 1 Gy/min-0,3 Gy/h dózisteljesítmény tartományban ez a jelenség változtatja meg legjobban a sugárzás hatását. A DNS károsodást kijavító folyamat dinamikus, az idő exponenciális függvényével írható le. A folyamatot a repair felezési idővel $T_{\frac{1}{2}}$ lehet jellemezni, ez az idő, ami alatt a DNS károsodás felét a sejt kijavítja. Az LDR sugárkezelés alatt a frakciószám 1, és ezért $d = D$. A repair folyamata kezelés alatt következik be, ezért hatását az LQ modellt leíró képletben a g időfaktorral jellemezzük.

$$\begin{aligned}E &= \alpha D + \beta g D^2 \\ \frac{E}{\alpha} &= D \left[1 + \frac{g D}{\alpha/\beta} \right] = BED\end{aligned}$$

Más alakban:

$$BED = D \left[1 + \frac{g D}{\alpha/\beta} \right]$$

A g értéke függ a repair felezési időtől ($T_{\frac{1}{2}}$) és a sugárkezelés időtartamától (T).

$$g = \frac{2 [\mu T - 1 + e^{-\mu T}]}{(\mu T)^2} = \frac{2}{\mu T} \left[1 - \frac{1 - e^{-\mu T}}{\mu T} \right]$$

ahol, a μ repair állandó, és a következő képlettel lehet kifejezni:

$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}}}$$

Az időfaktor lehetséges értékeit felírhatjuk a következő formában:
HDR brachyterápiás kezelés esetében érvényes:

$$g = 1, \text{ ha } T \rightarrow 0$$

LDR brachyterápiás kezelés esetében érvényes

$$g \neq 1, \text{ ha } T \rightarrow \infty$$

A kezelés időtartamának függvényében több esetet különböztethetünk meg:

1. $T > 10$ h, akkor elhanyagolható a g faktor képletéből az $e^{-\mu T}$ tag, ekkor a képlet leegyszerűsödik:

$$g = \frac{2 [\mu T - 1]}{(\mu T)^2}$$

2. $T \geq 100$ h, akkor elhanyagolható a g faktor képletéből az $e^{-\mu T} - 1$ tag, ekkor a képlet leegyszerűsödik:

$$g = \frac{2 [\mu T]}{(\mu T)^2} = \frac{2}{\mu T}$$

Visszatérve a biológiailag effektív dózis alapképletéhez:

$$BED = TD \times RE$$

Ahol TD az összdózis és RE a relatív effektív dózis, vagy relatív hatékonyság

$$BED = D \left[1 + \frac{g D}{\alpha/\beta} \right]$$

Behelyettesítjük a megfelelő paramétereket:

$$BED = D \left[1 + \frac{2 D}{\mu T \alpha/\beta} \left[1 - \frac{1 - e^{-\mu T}}{\mu T} \right] \right]$$

Alapesetben, ha $T \geq 100$ h:

$$BED = D \left[1 + \frac{2 D}{\mu T \alpha/\beta} \right]$$

Mivel a dózisteljesítmény $R = \frac{D}{T}$ innen kifejezzük a dózist, $D = RT$, ezt behelyettesítve a BED képletébe, a következő egyenletet kapjuk, ami kifejezi a BED dózisteljesítmény függését:

$$BED = RT \left[1 + \frac{2 R}{\mu \alpha/\beta} \right]$$

Amennyiben visszatérünk a g faktorhoz, és behelyettesítjük a μ képletét, akkor a következő egyenletet kapjuk:

$$g = \frac{2}{\mu T} = \frac{2 T_{\frac{1}{2}}}{\ln 2 T} = 2,9 T_{\frac{1}{2}} \frac{1}{T}$$

A LDR brachyterápiában is alkalmazzák a biológiai izoeffektív (EQD) vagy normálszöveti dózis (NTD) képletét két LDR kezelés összehasonlítására, viszont ebben az esetben, nem tételezhetjük fel, hogy az egyik kezelés frakciódózisa 2 Gy, tehát:

$$D_2 [g D_2 + \alpha/\beta] = D_1 [g D_1 + \alpha/\beta]$$

$$EQD_{D_2} = D_2 = D_1 \frac{g D_1 + \alpha/\beta}{g D_2 + \alpha/\beta}$$

A biológiai dózisszámítás esetében gyakran használják a következő formában is: ha, a g időfaktor a következő formában $g = 2,9 T_{\frac{1}{2}} \frac{1}{T}$ behelyettesítjük az előző képletbe, akkor:

$$EQD_{D_2} = D_2 = D_1 \frac{2,9 T_{\frac{1}{2}} \frac{1}{T} D_1 + \alpha/\beta}{2,9 T_{\frac{1}{2}} \frac{1}{T} D_2 + \alpha/\beta}$$

A dózisteljesítményt gyakran jelölik R -rel, ami definíció szerint, a leadott dózis és a dózis leadáshoz szükséges idő hányadosa, azaz: $R = \frac{D}{T}$, ezt behelyettesítjük az előző képletbe, és a következő, könnyen alkalmazható képletet kapunk:

$$EQD_{D_2} = D_2 = D_1 \frac{2,9 T_{\frac{1}{2}} R_1 + \alpha/\beta}{2,9 T_{\frac{1}{2}} R_2 + \alpha/\beta}$$

Visszatérve a repair felezési időre ($T_{\frac{1}{2}}$), a kutatások megállapították, hogy megközelítőleg a következő értékeket veheti fel:

1. $T_{\frac{1}{2}} = 30$ perc – 1 óra – tumoros szövetek sugárkárosodása, illetve az egészséges szövetek korai sugárhatásának vizsgálatokor.
2. $T_{\frac{1}{2}} = 1,5$ óra – az egészséges szövetek kései sugárhatásának vizsgálatokor.

A reassortment, azaz a sejtosztódás egyes fázisai közötti átrendeződés, a LDR brachyterápia esetében lassabb folyamat, mint a repair, de az 1 Gy/min dózisteljesítmény alatti kezelések esetében ez a legjelentősebb hatás. Ez vezethet a sejtek szinkronizálásához a G2 és M fázisokban, ami növeli a sejtek sugárérzékenységét, azaz a dózisteljesítmény csökkenése növeli a kezelési idő hosszát, ami növeli a sejtpusztulást. A repopuláció nagyon lassan alakul ki, igazából csak a permanens implantátumok esetében van hatással a sugárkezelés eredményességére. A reoxigenizáció szintén nagyon lassú folyamat, a LDR kezelések esetében, amikor a kezelés nem tart néhány napnál tovább (kivéve a permanens implantátumokat), a kezelés befejezéséig nem jön létre az oxigenizáció következtében kialakuló tumor kisebbitő hatás.

14.7.2. LDR brachyterápia permanens implantátumok segítségével

Mint már írtuk, permanens implantátumokat általában prosztatata tumorok esetében alkalmazzuk. Az alkalmazott izotópok Pd-103 és I-125, mindkettő alacsony energia tartományban (20-30 keV) sugároz, aminek következtében a tumoron kívüli dózisesés igen meredek. Vizsgáljuk meg a permanens implantátumok RBE (Relative Biological Effect) értékét. Mint tudjuk az RBE értéke függ a sugárzás minőségétől. A szórt elektronok hatótávolsága a vízben függ az kezdeti energiájuktól, pl. a 20 keV elektronsugárzás LET értéke 1,3 keV/ μm , míg 350 keV esetében ez csak 0,25 keV/ μm , és mint tudjuk, a LET-értéknek jelentős szerepe van a sugárzás biológiai hatására. Nagy dózisteljesítményű sugárzás esetében az RBE értéke 1,15-1,2 intervallumba esik, míg a kis dózisteljesítmény esetében értéke megközelítőleg 2. A kutatások megállapították, hogy a Pd-103 LET-értéke nagyobb, mint a I-125 izotópé, ezért a Pd-103 RBE értéke megközelítőleg 10 %-kal nagyobb, mint a I-125 izotópé. Ez alapján megállapították, hogy az 1 Gy-es sugárkezelés permanens implantátum esetében hatékonyabb, mint ugyanilyen dózissal megavoltos külső sugárkezelés.

A permanens implantátumok másik jellemzője az, hogy a jód és a palládium seed-ek az elnyújtott sugárkezelés folyamán leadják teljes energiájukat, mivel a betegben teljesen lebomlanak. A I-125 felezési ideje 60 nap, a Pd-103 felezési ideje 17 nap, az implantátum behelyezésekor a kezdeti dózisteljesítményük általában 0,08-0,1 Gy/h a jód és 0,18-0,2 Gy/h a palládium esetében, ennek megfelelően a szövet által elnyelt dózis 115 Gy három hónap alatt, illetve 160 Gy a kezeléstől számított első év végén. Az izotóp radioaktív bomlása miatt a dózisteljesítmény folyamatosan csökken, ennek következtében az RBE értéke nőni fog. Az effektív biológiai dózis meghatározása komplex folyamat, mivel figyelembe kell venni, hogy míg folyamatosan csökken a sugárzás dózisteljesítménye, addig az RBE növekedése bizonyos mértékig kompenzálja a veszteséget. Arról sem szabad megfeledkezni, hogy a sugárzás hatására a tumor mérete is csökkenni fog, így a szer-

vezetbe beültetett források dózistere közelebb kerül egymáshoz, ez összeadódva szintén növeli a sugárzás hatékonyságát.

Az előző fejezetben ismertetett képletek érvényesek ennél a kezelési technikánál is, amennyiben a biológiailag effektív dózis meghatározásakor figyelembe vesszük az izotóp bomlási állandóját (λ), és bevezetjük a kezdeti dózisteljesítmény R_0 fogalmát, mivel a seed implantátumban az izotóp folyamatosan bomlik, így a kezelés folyamán változik a dózisteljesítmény is, akkor a következő képletet kell alkalmazni:

$$BED = TD \times RE$$

$$RE = 1 + \frac{R_0}{(\mu + \lambda) \alpha/\beta}$$

valamint, a TD (összdózis) esetünkben egyenlő:

$$TD = D = R_0 \int_0^\infty e^{-\mu t} dt = \frac{R_0}{\lambda}$$

A kapott egyenleteket visszahelyettesítve a BED képletébe, a következő egyenletet kapjuk:

$$BED = \frac{R_0}{\lambda} \left[1 + \frac{R_0}{(\mu + \lambda) \alpha/\beta} \right]$$

ahol:

- λ – bomlási állandó, mértékegysége $[\frac{1}{h}]$
- R_0 – kezdeti dózisteljesítmény, mértékegysége $[\frac{Gy}{h}]$
- μ – állandó, mértékegysége $[\frac{1}{h}]$

Mivel a dózisteljesítmény az idő elteltével folyamatosan csökken, ami hatással van a BED értékére is, egyes szakirodalomban megjelenik a BED képletében az RBE fogalma, ami bizonyos mértékben, mint az előzőekben már kifejtettük, kompenzálja a kezelési veszteséget, ezért a BED képletét a következőképpen módosították:

$$BED = \frac{R_0}{\lambda} \left[RBE + \frac{R_0}{(\mu + \lambda) \alpha/\beta} \right]$$

A számolás pontosságát a továbbiakban lényegesen meghatározza, hogy a RBE értéket mennyire pontosan határozták meg a kezelés paramétereinek függvényében.

Más kutatások szintén a dózisteljesítmény folyamatos csökkenésének hatását vizsgálták, egyes szakirodalomban megjelenik az effektív kezelési idő (T_{eff}) fogalma, amivel szintén a kinetikai folyamatokat szeretnék pontosabban leírni:

$$T_{eff} = -\frac{1}{\lambda} \ln \left(\frac{\ln 2}{\alpha R_0 T_{\frac{1}{2}}} \right)$$

Ez alapján a BED képlete, a következő módon írható fel:

$$BED = TD \times RE - K T_{eff}$$

ahol a $K = \frac{\ln 2}{\alpha T_{1/2}}$, valamint a TD és RE kifejezésekben is megjelenik az új paraméter:

$$TD = \frac{R_0}{\lambda} [1 - e^{-\lambda T_{eff}}]$$

$$RE = 1 + \left[\frac{2 \lambda R_0}{(\mu + \lambda) \alpha / \beta} \right] A (B - C)$$

ahol az A , B és C külön egyenlet:

$$A = \frac{1}{1 - e^{-\lambda T_{eff}}}; \quad B = \frac{1 - e^{-2\lambda T_{eff}}}{2 \lambda}; \quad C = \frac{1 - e^{-2(\mu + \lambda) T_{eff}}}{\mu + \lambda}$$

14.7.3. PDR brachyterápia sugárbiológiai hatása

A kezelés folyamán a PDR technikával a LDR brachyterápia biológiai hatását szeretnék elérni rövidebb idő alatt, a kezelésekhez optimalizálni kell a dóziseloszlást és megfelelő sugárvédelmet kell biztosítani. A technika biológiai hatása hasonlít ugyan a LDR brachyterápiához, de a kezelés teljes ideje alatt a sugárzás nem folyamatos. A dózist meghatározott időközönként adják le, a kezelések között eltelt idő 1-4 óra. A frakciók között eltelt idő hossza nem elég ahhoz, hogy a szubletális károsodás kijavítása (repair-je) befejeződjön, ezért a biológiailag effektív dózis meghatározásakor figyelembe kell venni a g faktoron kívül, a nem befejezett repair faktort is (H_m), tehát:

$$EQD_2 = D \frac{C d + \alpha / \beta}{2 Gy + \alpha / \beta}$$

D és d értéke dózis Gy-ben, a C faktor egyesíti a g időfaktor és H_m a nem befejezett repair faktor hatását, a következő képlet alapján:

$$C = g + 2 \frac{\cosh(\mu t) - 1}{(\mu t)^2} H_2$$

A H_m -t – amit általában táblázatban adnak meg – a következő egyenlet segítségével határozták meg:

$$H_m = \left(\frac{2}{m} \right) \left(\frac{\varphi}{1 - \varphi} \right) \left(m - \frac{1 - \varphi^m}{1 - \varphi} \right)$$

ahol, m a napi frakciók száma.

Kis dózisteljesítménynél fellépő részleges repair esetén $\varphi = e^{-\mu (t+\Delta T)}$, ahol ΔT a két kezelés között eltelt idő, a t az egyes frakciók besugárzási ideje.

$\mu = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}}}$, a $T_{\frac{1}{2}}$ a repair félideje.

A g faktor képlete:

$$g = \frac{2 [\mu t - 1 + e^{-\mu t}]}{(\mu t)^2}$$

A PDR brachyterápia leírására a fentiekén kívül még számtalan matematikai formalizmus található a szakirodalomban.

Irodalomjegyzék

- [1] Bentzen SM, Overgaard J: Clinical normal-tissue radiobiology. Current radiation oncology, Vol. 2 (eds.: Tobias JS, Thomas PR), Arnold, London, p37–67. 1995.
- [2] Bentzen SM, Ritter MA: The α/β ratio for prostate cancer: what is it, really? RadiotherOncol. 76:p1–3. 2005.
- [3] Bentzen SM, Saunders MI, Dische S: Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. RadiotherOncol. 53:p219–26. 1999.
- [4] Dale RG, Jones B: The clinical radiobiology of brachytherapy, The British Journal of Radiology, 71:p465-83. 1998.
- [5] Fowler JF: Development of radiobiology for oncology – a personal view, PhysMed-Biol. 51:p263-286. 2006.
- [6] Fowler JF: 21 years of Biologically Effective Dose, The British Journal of Radiology, 83:p554-568. 2010.
- [7] Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG et al.: A modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. ClinOncol. 8:p297–307. 1996.
- [8] ICRU 38 Dose and Volume Specification of Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology, International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU 38, Bethesda, MD, 1985.
- [9] ICRU 60 Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation, International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU 60, Bethesda, MD, 1998.
- [10] Joiner MC: A simple α/β -independent method to derive fully isoeffective schedules following changes in dose per fraction. Int J RadiatOncolBiolPhys. 58:p871–5. 2004.
- [11] Joiner MC, Bentzen SM: Fractionation: the linear-quadratic approach. Basic Clinical Radiobiology, p102-120. 2009.

- [12] Jones B, Dale G, Deehan C, Hopkins KI, Morgan DAL: The Role of Biologically Effective Dose (BED) in Clinical Oncology, *Clinical Oncology*, 13:p71-81. 2001.
- [13] Kallman P, Agren A, Brachme A: Tumour and normal tissue response to fractionated non uniform dose delivery, *Int. J. RadiatBiol.* 62:p249-62. 1992.
- [14] Keshwae TS, Akber SF, Passi K: Quantitative Dosimetric and Radiobiological Evaluation of High-Dose Rate Interstitial Brachytherapy Implants, *International Journal of Medical Science*, 5(1):p41-9. 2008.
- [15] Major T: A brachyterápia fizikai és dozimetriai alapjai, *Sugárterápia (szerk. Németh Gy) Springer*, p37-49. 2001.
- [16] Mazzeronjj, Scalliet P, Van Limbergen E, Lartigau E: Radiobiology of Brachytherapy and Dose-RateEffect, *The GEC ESTRO, Handbook of Brachytherapy*, p85-95. 2002.
- [17] Meertens H, Briot E: Radiophysics, *The GEC ESTRO, Handbook of Brachytherapy*, p23-85. 2002.
- [18] Nath R, Anderson LL, Luxton G et al.: Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43, *MedPhys.* 22:p209–234. 1995.
- [19] Nath R, Anderson L, Jones D et al.: "Specification of brachytherapy source strength: A report by Task Group 32 of the American Association of Physicists in Medicine," AAPM Report No. 21, American Institute of Physics, New York, 1987.
- [20] Rivard JM, Coursey BM et al.: Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculation, *MedPhys.* 31(3):p633-74. 2004.
- [21] Taylor REP, Rogers DWO: The CLRP TG-43 Parameter Database for Brachytherapy, Carleton University, http://www.physics.carleton.ca/clrp/seed_database
- [22] Venselaar JLM, Meertens H: Radioprotection, *The GEC ESTRO, Handbook of Brachytherapy*, p95-123. 2002.
- [23] van der Kogel AJ: The dose rate effect, *Basic Clinical Radiobiology*, p158-169. 2009.
- [24] Williamson JF, Course BM, DeWerd La et al.: "Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on 103Pd interstitial source calibration and dosimetry: Implications for dose specification and prescription, AAMP Report No. 69." *MedPhys.* 27:p634-642. 2000.

15. fejezet

Sugárterápia következtében kialakuló korai és késői mellékhatások

Pesznyák Csilla

A 9. fejezetben ismertettük, hogy milyen tünetekkel találkozhatunk sugárbaleset esetében, a 15. fejezetben pedig csak a frakcionált sugárterápia következtében jelentkező korai és kései mellékhatásokról lesz szó. Amikor frakcionált sugárterápiáról beszélünk, akkor általában a frakciódózison 2 Gy-es kezelést értünk, az ettől eltérő frakciódózisok esetében alkalmazni kell az LQ modellt, hogy a kezelés összehasonlítható legyen a konvencionális kezelési sémákkal.

A korai mellékhatásokat nevezi még a szakirodalom akut mellékhatásnak is, ezen a sugárterápiás kezelés alatt, illetve közvetlen utána fellépő, sugárzás következtében kialakuló szindrómákat értik. Szubakut mellékhatásoknak nevezik azokat a tüneteket, amelyek a sugárkezelést követően néhány hét elteltével jelentkeznek. A késői mellékhatásokat még krónikus mellékhatásoknak is nevezik, ezek a kezelést követően legkorábban 90 nap elteltével jelentkeznek, de bekövetkezhetnek néhány év elteltével is.

A korai mellékhatások súlyosságát elsősorban a terápia során leadott összdózis és a kezelés ideje, a késői mellékhatásokat viszont a frakciódózis nagysága határozza meg. A korai mellékhatások megjelenése időnként okot adhat a terápia módosítására. A késői mellékhatások a terápia befejezését követően jelentkeznek, így a terápiás protokoll megváltoztatására már nincs lehetőség.

A terápia megválasztásakor mindig az elsődleges szempont a tumor elpusztítása, de igyekezni kell a beteg életminőségének megőrzésére is.

Tankönyvünkben nem foglalkozunk a célterületek pontos határainak ismertetésével, mivel az nem az orvosfizikus feladata, hanem a sugárterápiás szakorvosé. Az egyes anatómiai régiók esetében csak azokat az adott régióhoz tartozó szerveket érintő betegségeket

mutatjuk be, amiket a tervező orvosfizikusoknak ismernie kell ahhoz, hogy megfelelő besugárzási tervet tudjon készíteni, és megfelelő kommunikáció jöhessen létre a sugárterápiás szakorvosokkal. A korai és kései mellékhatások orvosi kezelésével kapcsolatban számos kiváló szakirodalom található kereskedelmi forgalomban, ez sem képezi tankönyvünk tárgyát.

A fejezetben bemutatott dóziskorlátokat statisztikai elemzések alapján határozták meg, így a betegek egyéni sugárérzékenységét nem veszi figyelembe, ezért a legkövetkező orvosi és orvosfizikusi tervezőmunka következtében is jelentkezhetnek korai és kései mellékhatások, minden egyes betegnél más-más mértékben. Ezeket a mellékhatásokat több nemzetközi szervezet is megpróbálta osztályozni. Megalkottak egy általános terminológiát az esetleges mellékhatások súlyosságának jellemzésére (CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events), ami 5 fokozatra tagolódik:

- Grade 0: változás nélkül
- Grade 1: enyhe, a napi tevékenységre nincs hatással
- Grade 2: közepes, járó beteg kezelés kereteiben ellátható
- Grade 3: súlyos, gyakran kórházi ellátást igényel
- Grade 4: életet veszélyeztető
- Grade 5: halálos

Napjainkban általában az EORT (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) és az RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) által javasolt sémát alkalmazzák az egyes szervek esetében, ami különbözik az általános terminológiától.

15.1. Különböző anatómiai régiók sugárterápia következtében kialakuló korai és kései mellékhatások

15.1.1. A bőr, mint védendő szerv korai és kései sugárkárosodása

A bőr korai és kései sugárkárosodását külön alfejezetben kell tárgyalni, mivel minden anatómiai régió teleterápiás kezelése esetében a bőr védendő szerv, külső sugárkezelés esetében pedig kikerülhetetlen. A bőr sugárkárosodása szempontjából jelentős hatása van a sugárzás energiájának. A 13. fejezetben bemutattuk a különböző foton energiákon mért százalékos mélydózis görbéket, amiről le lehet olvasni, hogy a szövetbe belépő sugárzás energiájának hány százaléka nyelődik el a bőrfelszínen. Míg az ortovoltos röntgenkészülékek esetében a dózismaximum a bőrfelszínen alakul ki, addig a kobalt ágyúk, illetve különböző nagyenergiás lineáris gyorsítók esetében a dózismaximum a mélyebb

szöveti régiókban alakul ki az energia függvényében, így a felszíni dózis egyre kisebb lesz a bőrfelszínen a sugárzás energiájának növekedésével. A 15.1. táblázatban látható a bőr sugárzás okozta korai és késői mellékhatásainak osztályozása az RTOG/EORTC ajánlása alapján.

15.1. táblázat. Sugárkezelés okozta bőrelváltozások osztályozása az RTOG/EORTC ajánlása alapján.

Grade	Korai mellékhatás	Késői mellékhatás
0	nincs mellékhatás	nincs mellékhatás
1	enyhe erythema, száraz hámleválás	enyhe atrófia, pigmentáció
2	erős erythema, foltszerű nedves hámleválás	közepes fokú atrófia, apró teleangiectasia
3	összefolyó nedves hámlás	kifejezett atrófia, kiterjedt teleangiectasia
4	fekély, vérzés, bőr nekrozis	radiogén fekély
5	halált okozó mellékhatás	halált okozó mellékhatás

Korai mellékhatások

1. Erythema – hajszálerek tágulása következtében létrejövő bőrpír. Az erythema küszöb dózis volt az első „dóziskorlát”, a korabeli meghatározás szerint az a dózis, ami a bőrfelület 80 %-án látható elváltozást, bőrpírt okoz, és 20 %-án nem észlelhető semmi a sugárzást követő 2-4 hétben. Quimby definíciója alapján ezt a sugárhatást 200 kV csőfeszültségen, 100 cm² mezőmérettel, 50 cm-es fókuszbőrtávolságon, 0,5 mm réz vagy 2,5 mm alumíniumszűrő alkalmazásakor 500–525 röntgen dózis leadás mellett érhető el. A terápiás erythema dózist 600–1000 röntgenben állapították meg.
2. Epidermitis – a bőr felső rétegeinek gyulladása, hámleválás, ami lehet száraz és nedves is a károsodás mértékének függvényében.
3. Epiláció – sugárzásra elpusztulnak a szőrhagymák, ez általában reverzibilis folyamat.

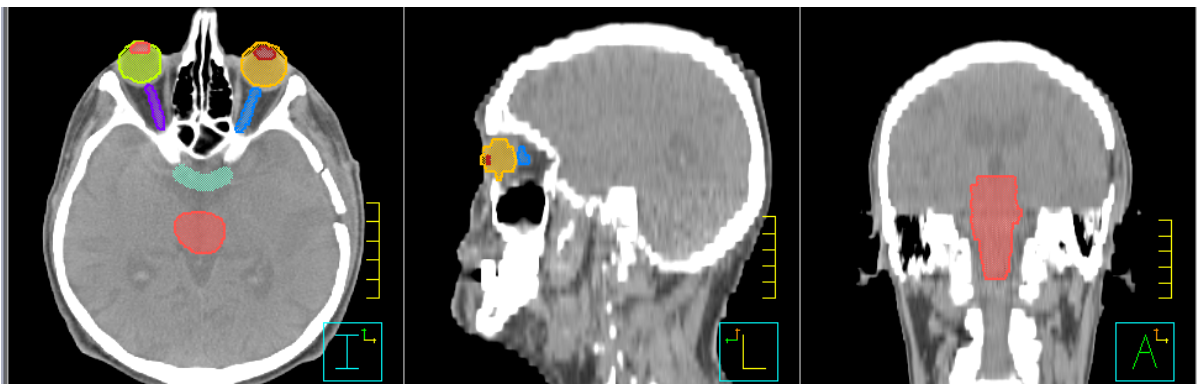
Késői mellékhatások

1. Atrófia – bőr szövet elsovadása.
2. Pigmentáció – a bőr elszíneződése.
3. Teleangiectasia – hajszálerek kitágulása.

4. Fibrózis – gyulladás következtében a kötőszövet kórosan felhalmozódik.
5. Nekrózis – sugárzás hatására a bőr sejtjei elhalnak.

15.1.2. Agytumork sugárkezelésének korai és kései mellékhatásai

Agytumork esetében a célterület a koponyában található. Sugárterápiás terv készítésekor védeni kell az agytörzset, a szemlencsét, a látóidegeket, és a chiasmát (a látóidegek kereszteződését). A védendő szervek a 15.1. ábrán láthatók.



15.1. ábra. Védendő szervek agytumor esetében három síkban láthatók, bal oldali transzverzális sík, középső saggitalis sík, jobb oldali coronalis sík: agytörzs (piros), látóidegkereszteződés – chiasma opticum (türkizkék), látóidegek (lila, kék), szem (sárga, narancs-sárga), szemlencse (piros, bordó).

A védendő szervek dóziskorlátai a teljes kezelésre való tekintettel a 15.2. táblázatban láthatók:

15.2. táblázat. A védendő szervek teleterápiás dóziskorlátai agytumork esetében.

Védendő szerv	A teljes kezelés maximális dózisterhelése
agytörzs	$D_{\max} \leq 56-60 \text{ Gy}$
látóideg-kereszteződés	$D_{\max} \leq 54 \text{ Gy}$
látóidegek	$D_{\max} \leq 54 \text{ Gy}$
szemlencse	$D_{\max} \leq 5 \text{ Gy}$
könnymirigyek	$D_{\max} \leq 40 \text{ Gy}$
hipofízis	$D_{\max} \leq 30 \text{ Gy}$

Agytumork sugárterápiás kezelése esetében az első kezelése után közvetlenül általában nem jelentkeznek korai mellékhatások. Hányinger, fáradtságérzés, fejfájás azonban

– különösen nagyobb frakciódózis után, mint pl. sugársebészeti kezelésetében – már néhány órán belül felléphet.

Korai mellékhatások:

Sugárkezelés alatt és közvetlenül utána:

1. Agyödéma vagy agyvizenyő – a sugárzás hatására többféle agyödéma alakulhat ki, ezek hátterében általában a hajszálerek permeabilitás növekvése áll, ami funkcionális, majd morfológiai károsodáshoz vezethet. Az agyödéma miatt hányinger, fejfájás epilepsziás rosszullét is jelentkezhet.
2. Demyelinizáció – a fehérállományban a myelin (az idegszálakat védő burok) gyuladós folyamatok következtében lebomlik.
3. Hajhullás, általában reverzibilis folyamat
4. A bőrfelület szárazsága, bőrpír

Sugárkezelést követő hetekben:

1. Szomnolencia – aluszékonyság
2. Elhúzódó ödéma (vizenyő)

Késői mellékhatások:

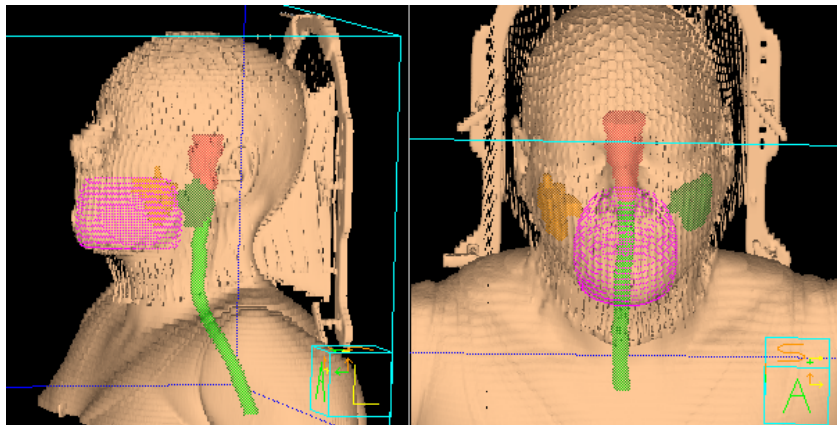
A késői mellékhatások az agytumorok esetében általában a sugárkezelést követő 4 hónap és két év között alakulnak ki, kivéve a szürkeállomány sugársérülését, ami akár 13 évvel a kezelést követően is jelentkezhet. A fehérállományra az oligodendrogliá-sejtek és az endothel-sejtek sérülése jellemző, míg a szürkeállomány esetében a neuronok károsodnak.

1. Radionekrózis – sugárzás hatására létrejött sejt-, szövetelhalás az agy ép területein.
2. Demyelinizáció – a fehérállományban a myelin (az idegszálakat védő burok) gyuladós folyamatok következtében lebomlik
3. Agykérgi atrófia – az agykéreg sugárzás következtében létrejött sorvadása
4. Leukoencephalopathia – az agy fehérállományának sugárzás következtében létrejött károsodása
5. Thrombophlebitis – vérrögösödés és visszérgyulladás kialakulása
6. Szürkehályog (cataracta) – a szemlencse károsodása, 5 Gy összdózis esetén 50 % esély van sugárkárosodás bekövetkezésére.

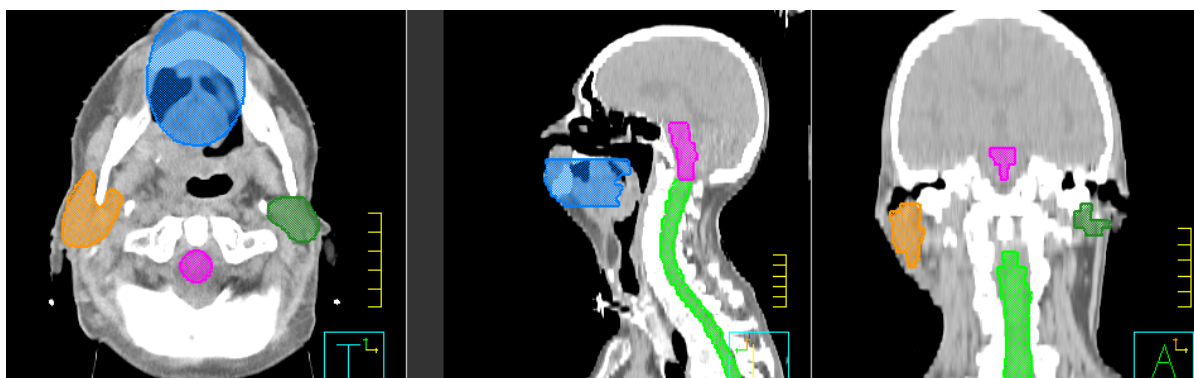
Gyerekek esetében külön figyelmet kell fordítani az agyalapi mirigy (hipofízis) védelmére, mivel a besugárzás károsíthatja, aminek következtében növekedési zavar, a látás elvesztése és tanulási nehézségek lephetnek fel, valamint sugárkezelés növeli a második daganat kialakulásának kockázatát.

15.1.3. Fej-nyak tumorok sugárkezelésének korai és kései mellékhatásai

Fej-nyak tumorok alatt a következő daganatokat értjük: ajak, szájüreg, gége, nyelvgyök, epipharynx, mesopharynx, hypopharynx, orr, orrmelléküreg, fül, nyálmirigy, pajzsmirigy, valamint a szem és szemüreg (orbita) tumorok. Ebben az esetben a célterület a fej-nyaki régióban található, a védendő szervek a 15.2. és 15.3. ábrákon láthatók, ezek: szájüreg, nyálmirigy (parotis), szemideg, szemlencse, gerincvelő és agytörzs. Ezen kívül figyelni kell a közép- és belsőfülre amennyiben belekerül a sugármezőbe, valamint a régióban található ízületekre, mint pl. az állkapocsízület (temporo-mandibuláris ízület). A védendő szervek dóziskorlátai fej-nyak tumorok esetében a 15.3. táblázatban látható, valamint a sugárkezelés okozta nyálkahártya-gyulladás (mucositis) osztályozása az RTOG/EORTC ajánlása alapján a 15.4. táblázatban található.



15.2. ábra. Fej-nyak daganatok védendő szerveinek 3D-s ábrázolása.



15.3. ábra. Védendő szervek fej-nyak tumor esetében három síkban láthatók, bal oldali transzverzális sík, középső saggitalis sík, jobb oldali coronalis sík: szájüreg (kék), parotis (fültőmirigy – narancssárga és zöld), gerincvelő (neonzöld), agytörzs (lila).

15.3. táblázat. A védendő szervek teleterápiás dóziskorláta fej-nyak tumorok esetében.

Szerv	Dózismegszorítás
nyálmirigy	$D_{\text{átl}} \leq 26 \text{ Gy}$
szájüreg	$D_{\text{átl}} \leq 36 \text{ Gy}$
gerincvelő	$D_{\text{max}} \leq 45 \text{ Gy}$
agytörzs	$D_{\text{max}} \leq 54 \text{ Gy}$
szemideg	$D_{\text{max}} \leq 54 \text{ Gy}$
szemlencse	$D_{\text{max}} \leq 5 \text{ Gy}$
Chiasma opticum	$D_{\text{max}} \leq 54 \text{ Gy}$
mandibula	$V_{70\text{Gy}} \leq 5\%$

15.4. táblázat. Sugárkezelés okozta nyálkahártya-gyulladás (mucositis) osztályozása az RTOG/EORTC ajánlása alapján.

Grade	Korai mellékhatás	Kései mellékhatás
0	nincs mellékhatás	nincs mellékhatás
1	enyhe fájdalom	enyhe atrófia és szájszárazság
2	enyhe foltos nyálkahártya-gyulladás, kisméretű fekély	mérsékelt atrófia, teleangiectasia
3	fájdalmas nyálkahártya-gyulladás	erős atrófia, teljes szájszárazság
4	fekély, vérzés, nekrozis	fekély
5	halált okozó mellékhatás	halált okozó mellékhatás

Korai mellékhatások:

1. Mucositis – nyálkahártya gyulladás – 12-20 Gy besugárzást követően alakul ki
2. Xerostomia – különböző szájszárazság, mely a csökkent vagy megszűnt nyáleválasztás eredményeként jelentkezik – 30 Gy után jelentkezik, de ez még csak szubakut, ami a betegek felénél fél év alatt elmúlik
3. Epithelitis – hangminőség romlás, kb. a kezelés 2. hetében alakul ki
4. Ízérzés zavar (kb. 3-4 hét múlva) – reverzibilis folyamat, a kemoreceptorok átmeneti bénulása okozza, 4-6 hónap elteltével helyreáll a funkció.
5. Mindkét oldali parotis 50 Gy felett besugárzása – irreverzibilis xerostomia alakul ki a mirigyállomány fibrózisa (rostos szövetképződés) miatt.
6. A nyálmenyiség csökkenése, valamint a pH savas irányba tolódása kedvez a baktériumtelepek képződésének és a fekélyes szájnálkahártya kialakulásának.
7. Gégeödéma
8. Tumorkifekélyesedés
9. Osteoradionekrózis – általában akkor jelentkezik, a sugárkezeléssel egy időben fogászati kezelésre is jár a beteg (megelőzése - fogászati kezelés a sugárkezelést megelőzően kell, hogy történjen), de 60-70 Gy besugárzás esetén a betegek 5 %-nál jelentkezik a mandibulán vagy a maxillán.
10. Radiogén tracheitis – besugárzás utáni légcsőgyulladás
11. Radiogén laryngitis – gége nyálkahártyájának besugárzás utáni gyulladása
12. Radiogén oesophagitis – besugárzás utáni nyelőcsőgyulladás

Késői mellékhatások:

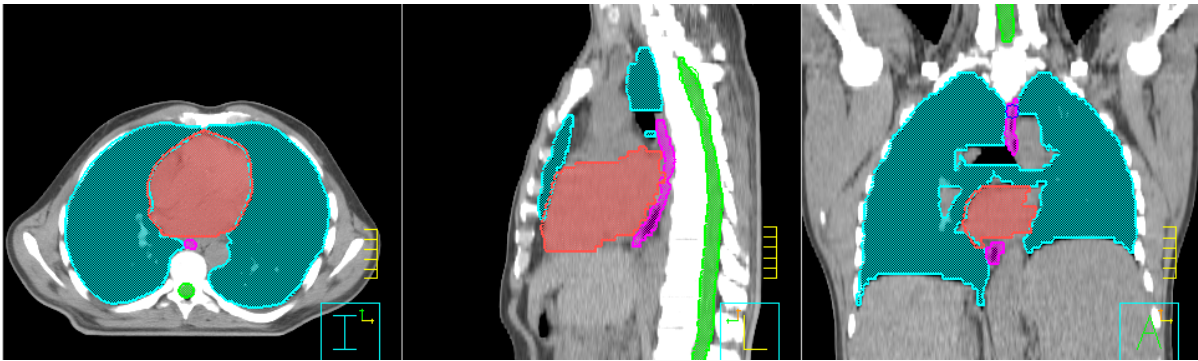
1. Krónikus xerostomia – a betegek felénél alakul ki a nyálmirigy 52 Gy-es dózisterhelése esetén.
2. Az alsó állkapocs csont (mandibula) és a porc nekrozisa – elhalás – egy vagy több sejt, szövet, illetve szervrészlet visszafordíthatatlan károsodás eredményeként bekövetkező patológias elhalása)
3. Lágyrész nekrozis
4. Légúti stenosis – a légutak szűkülete, beszűkülése fibrózis miatt

5. Myelopathia – a gerincvelő kóros elváltozása pl.: tartós megnyomatás, vagy vérkeringési zavar miatt
6. L’Hermitte szindróma – gerincvelő sugársérülésének következtében létrejövő tünet együttes, az egyik tünete a végtagok görcsberándulása.
7. Plexus brachialis sérülés – felkar-idegköteg sérülés – amennyiben sérül az izmokat működtető ideg, az izmok nem tudják ellátni feladatukat, a károsodás végső esetben bénulást is eredményezhet.
8. Reverzibilis vagy irreverzibilis myelitis – gerincvelő-gyulladás – gerincvelő-sérülés, gondos tervezés esetén nem fordulhat elő, a gerincvelő 10 cm-nél nem hosszabb szakasza kaphat maximálisan 50 Gy dózist.
9. Belső fül károsodása nagy dózis esetén végleges lehet, konformális besugárzástervezés esetében védeni kell, hogy a beteg ne veszítse el a hallását.
10. Cataracta – szürkehályog. Oka lehet a szemlencse sugárkárosodása, 5 Gy összdózis esetén 50 % esély van sugárkárosodás bekövetkezésére.
11. A teljes retinát ért 60-65 Gy dózis maradandó vakságot okozhat.

15.1.4. Tüdő tumorok sugárkezelésének korai és kései mellékhatásai

Ebben az esetben a célterület a mellkas régióban található, a védendő szervek a 15.4. ábrán láthatók. Tüdő tumorok esetében az egyik legfontosabb védendő szerv a gerincvelő, ami soros szerv. A sugárterápiás tervek elkészítésekor a gerincvelőn kívül, védendő szervet képez a tumoron kívüli tüdőtérfogat. A tüdő párhuzamos szerv, sugárterhelésének meghatározásakor érdemes a DVH-t elemezni a teljes térfogatra (mindkét tüdő együttes térfogata, ami tartalmazza a PTV-vel átfedő részt is). Külön kontúrt kell létrehozni, ami tartalmazza a teljes tüdő térfogatot, amiből kivonjuk a célterületet, valamint külön kontúrt kell létrehozni a tumort nem tartalmazó tüdőre is.

A tüdő sugárkezelése alatt az egyik legfontosabb limitáló tényező a normálszöveti toxicitás, mivel maga a tüdő szövet az egyik legsugárérzékenyebb szövet. A besugárzási mezők minden esetben nagyon közel kerülnek a védendő szervekhez, ezek érzékenysége is jelentősen befolyásolja a kezelést. Nagyon fontos ebben az esetben még a beállítási pontosság reális meghatározása, ismerni kell a szisztematikus és véletlenszerű hibák eredőjét, valamint a dóziseloszlás elemzésénél figyelembe kell venni, hogy az egyes izodózisgörbék milyen távolságra vannak a védendő szervek kontúrjától. A védendő szervek dóziskorlátai tüdő tumorok esetében a 15.5. táblázatban láthatóak, valamint a sugárkezelés okozta pneumonitis osztályozása az RTOG/EORTC ajánlása alapján a 15.6. táblázatban található.



15.4. ábra. Védendő szervek tüdő tumor esetében három síkban láthatók, bal oldali transzverzális sík, középső saggitalis sík, jobb oldali coronalis sík: mindkét tüdőleány (kék), szív (piros), gerincvelő (neon zöld), nyelőcső (lila).

15.5. táblázat. A védendő szervek teleterápiás dóziskorlátai tüdő tumorok esetében.

Szerv	Dózismegszorítás
Ép tüdő	$V_{20\text{Gy}} \leq 30 - 35\%$
Szív	$D_{\text{max}} \leq 60 \text{ Gy},$ $V_{40\text{Gy}} \leq 25\%,$ $V_{30\text{Gy}} \leq 50\%$
Nyelőcső	$V_{35\text{Gy}} \leq 50\%,$ $D_{\text{max}}: 60 \text{ Gy},$ $D_{\text{átlag}} \leq 34 \text{ Gy}$
gerincvelő	$D_{\text{max}} \leq 45 \text{ Gy}$

Korai mellékhatások:

1. Erythema – bőrpír, konformális sugárterápia esetében nagyon ritkán fordul elő.
2. Radiodermatitis – sugárhatásra kialakuló bőrgyulladás – mértéke függ a frakciódózistól és az összdózistól.
3. Radiogén oesophagitis – sugárhatásra kialakuló nyelőcsőgyulladás – leggyakoribb korai mellékhatások egyike, 63 Gy összdózisú konvencionális (2 Gy) fracionálással 5 %, a kemoterápiás szerek fokozzák megjelenését. Enyhébb formája a fájdalmas nyelés, súlyosabb károsodás esetén nyelési képtelenség is kialakulhat.
4. Pneumonitis – steril tüdőgyulladás, ami sugárhatásra 1-3 hónap alatt alakul ki, 25-30 Gy összdózis felett.
5. Radiogén tracheitis – sugárhatásra kialakuló légcsőgyulladás – belégzési fájdalmat, köhögést okoz, általában 50 Gy-nél nagyobb sugárterhelés esetében jelentkezik.

15.6. táblázat. Sugárkezelés okozta pneumonitis osztályozása az RTOG/EORTC ajánlása alapján.

Grade	Korai mellékhatás	Kései mellékhatás
0	nincs mellékhatás	nincs mellékhatás
1	enyhe tünetek, száraz köhögés, nehézlégzés fizikai terheléskor	enyhe tünetek, száraz köhögés
2	tartós köhögés, nehézlégzés fizikai terhelés nélkül	Mérsékelt fibrózis vagy tüdőgyulladás (súlyos köhögés), hőemelkedés
3	nehézlégzés, akut tüdőgyulladás	Súlyos tünetek, fibrózis vagy tüdőgyulladás, kifejezett radiológiai elváltozások
4	súlyos légzési elégtelenség, mesterséges légzés	Súlyos légzési elégtelenség, mesterséges lélegeztetés
5	halált okozó mellékhatás	halált okozó mellékhatás

Kései mellékhatások: 6-12 hónappal a kezelés után

1. Radiogén tüdőfibrózis – sugárhatásra kialakuló krónikus steril gyulladás indul el a tüdőszövetben, léghólyagocskákban és hajszálerek között, amely végül a kötőszövet felszaporodásához vezet, ezzel csökkentve a légző felületet, 50 Gy összdózis után az esetek 45-50 %-ban előfordul kisebb-nagyobb mértékben, mellkasi CT vizsgálattal lehet diagnosztizálni.
2. Nyelőcső-strictura, magyarul szűkület – általában nyelőcsőgyulladást követően jelentkezik, ha a nyelőcső nagyobb térfogata 50 Gy-nél nagyobb dózissal lett besugározva.
3. Radiogén myelitis, magyarul sugárhatásra kialakuló gerincvelő gyulladás – 45 Gy után akár két évvel a sugárkezelés után is jelentkezhet.
4. Radiogén gerincvelő sérülések – a gerincvelő sugárkárosodásának kritikus sejtjei az oligodendroglia-sejtek, az endothelsejtek, ezek a fehérállományban helyezkednek el, valamint a neuronok, amik a szürkeállományban találhatóak. A fehérállomány károsodása általában a sugárkezelés utáni 6. hónaptól a 2. év végéig terjedő időszakban jelentkezik. Általában teljes vagy részleges harántlézió következik be, a sérülés mértékétől függően a motoros funkciók teljesen vagy részlegesen kiesnek. Mivel a gerincvelő soros szerv, ezért minimális a térfogatfüggősége.
5. Radiogén szív-sérülések- endothelsejtek és a fibroblastok károsodása késői sugárhatások kialakulásához vezet, általában nagy dózissal mediastinalis sugárkezelések esetében jelentkezhet. A legismertebb szövődmény a pericarditis, azaz szívburokgyulladás.

15.1.5. Emlő tumorok sugárkezelésének korai és kései mellékhatásai

Ebben az esetben a célterület a mellkas régióban található, a védendő szervek a tüdő mindkét lebenye, az ellenoldali emlőállomány és baloldali tumor esetében a szív, ezek a 15.5. ábrán láthatók. Az emlőállományban kialakuló mellékhatások besorolására az RTOG/EORTC osztályozási rendszerét használják, ez a 15.7. táblázatban látható.



15.5. ábra. Védendő szervek emlő tumor esetében három síkban láthatók, bal oldali transzverzális sík, középső saggitalis sík, jobb oldali coronalis sík: jobb oldali tüdő (kék), bal oldali tüdő (zöld), szív (piros) és az ellenoldali emlő, amit ábránkon nem jelöltünk be, mert ahhoz meg kellett volna határozni a célterületet.

15.7. táblázat. Sugárkezelés okozta emlőállomány elváltozások osztályozása az RTOG/EORTC ajánlása alapján.

Grade	Korai mellékhatás	Kései mellékhatás
0	nincs mellékhatás	nincs mellékhatás
1	-	enyhe fibrózis
2	enyhe ödéma	közepes fokú fibrózis
3	erős ödéma	erős fibrózis
4	szöveti nekrozis	szöveti nekrozis
5	halált okozó mellékhatás	halált okozó mellékhatás

Korai mellékhatás:

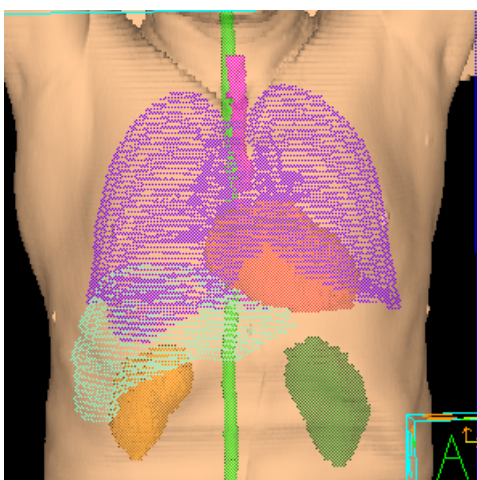
1. Erythema – általában 20-40 Gy dózisterhelést követően jön létre
2. Száraz hámlás – 45 Gy-nél nagyobb dózis által okozott sugárkárosodás
3. Nedves hámlás – 50 Gy feletti dózisoknál alakul ki
4. Radiogen pneumonitis
5. Emlőállomány ödéma
6. Pericarditis

Kései mellékhatás:

1. Teleangiectasia – a nedves hámlásból eredő kései mellékhatás, 60 Gy feletti dózis esetén az esetek 30 %-ban jelentkezhet
2. Bőr atrófia, hámlás és pigmentáció
3. Emlőállomány és kar ödéma – az utóbbi leggyakrabban axillaris nyirokrégió besugárzásakor fordul elő
4. Radiogén tüdő fibrózis – lásd a tüdő tumoroknál
5. Zsírnekrozis – zsírszövet elhalás – gyulladással szövet, amiben fibroblast és endothel sejtek proliferálnak, kapillárisokban gazdag szövet keletkezik a nekrotikus zsír körül, ami végül elmeszesedik és hegesedés jön létre.
6. Brachialis plexopathia
7. Bordatörés
8. Ichaemiás szívbetegség

15.1.6. Emésztő- és kiválasztó szervrendszeri tumorok sugárkezelésének korai és kései mellékhatásai

Ebben az esetben a célterület a mellkas-hasi régióban található, a védendő szervek a 15.6. ábrán 3D-ben láthatók, valamint a 15.7. ábrán transzverzális, saggitalis és coronalis síkban. Idetartoznak a gyomor-, vese- és májtumorok, valamint a colon (vastagbél), rectum (végbél) és az anus tumorok, de az utolsó három esetében a védendő szervek a kismedencei régióban helyezkednek el. A védendő szervek dóziskorláta emésztő- és kiválasztó szervrendszeri tumorok esetében 15.8. táblázatban található, illetve a colon, rectum és az anus tumorok esetében a 15.9. táblázatban láthatók.



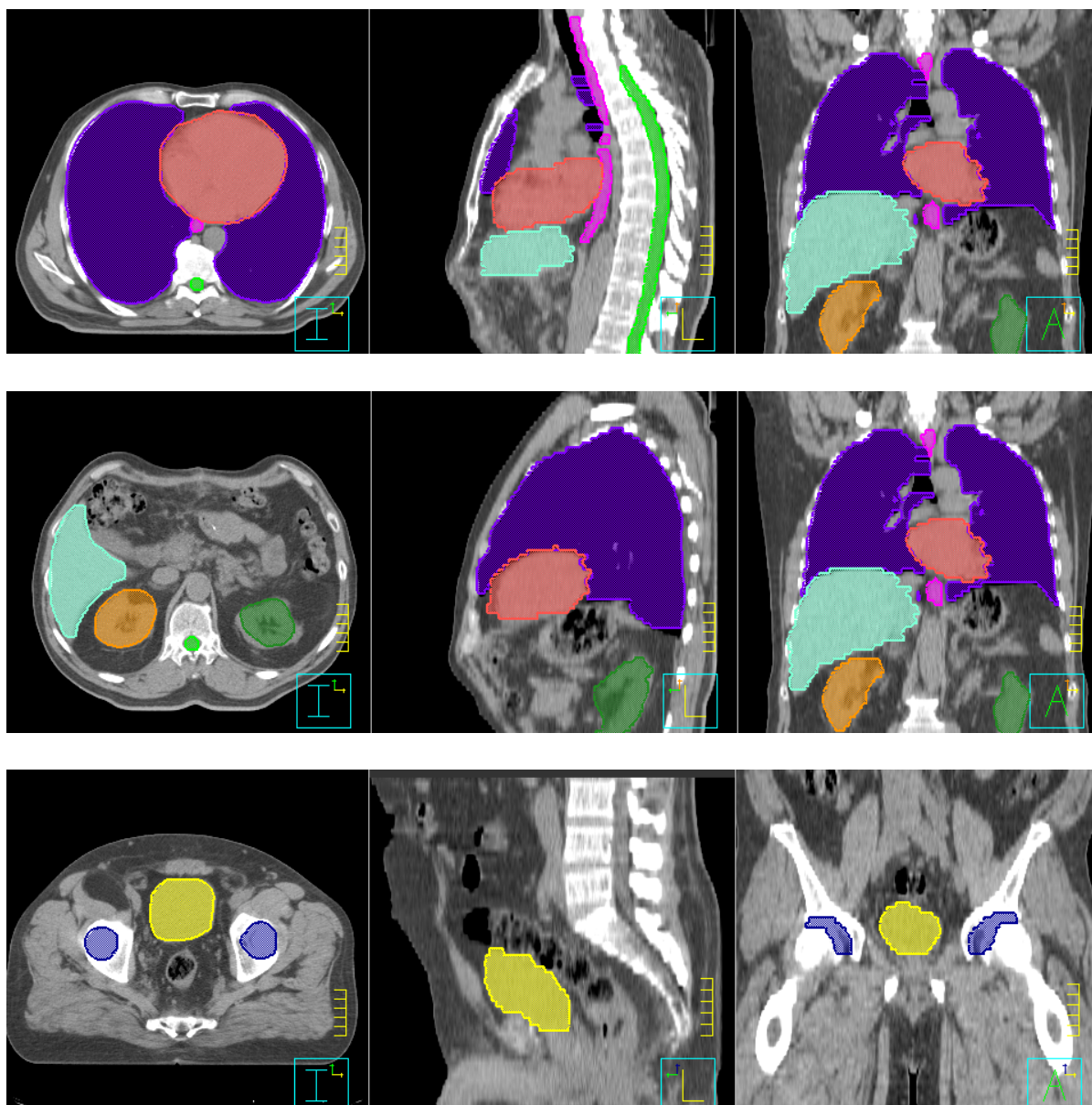
15.6. ábra. Védendő szervek gyomor tumorok esetében 3D-ben.

Nyelőcső tumorok

Kritikus szervek: tüdő, gerincvelő, szív

Korai mellékhatások:

1. Émelygés, hányás, étvágytalanság, fogyás
2. Radiogén (sugárhatásra kialakuló) nyelőcsőgyulladás
3. Dysphagia – fájdalmas nyelés
4. Radiogén (sugárhatásra kialakuló) tüdőgyulladás
5. Fáradtság



15.7. ábra. Védendő szervek emésztő-szervrendszeri, illetve kiválasztó-szervrendszeri tumorok esetében. Baloldalon a transzverzális sík, középen a saggitalis sík, jobb oldalon a coronalis sík. Jelölések: mindkét tüdőleány (liláskék), szív (piros), gerincvelő (neon zöld), nyelőcső (pink), máj (világoskék), vesék (narancssárga, zöld), hólyag (sárga) és combfej (kék).

Késői mellékhatás:

1. Tüdőfibrozis
2. Pericarditis – szívburokgyulladás
3. Aorta ruptúra (repedés) és vérzés – az aorta fala megreped sugárzás hatására.
4. Lumenszűkület – légcső és nyelőcső keresztmetszetének csökkenése.
5. Oesophago-trachealis, vagy bronchialis fisztula – két szerv közötti csatorna, vagy egy szerv és a bőr között kialakuló sipoly, nyílás.
6. Borda-nekrózis – bordatörés, csak 50 Gy-nál nagyobb dózisok esetében jelentkezik az esetek nagyon kis százalékában.

Gyomor tumorok

Kritikus szervek: vesék, máj, gerincvelő, lép

Korai mellékhatások:

1. Étvágytalanság, hányinger, hányás, fogyás
2. Gyomor- és bélnyálkahártya gyulladás

Késői mellékhatás:

1. Krónikus gastritis – idült gyomorhurut, tünetei: hasmenés, hányás
2. Diszpepszia – emésztési zavar, ami lehet fekély illetve reflux jellegű
3. Érszűkület
4. Fibrozis
5. Veseelégtelenség

Máj tumorok

Kritikus szervek: vesék, gerincvelő, lép

Korai mellékhatások:

1. Gastrointestinális (gyomor-bél) tünetek
2. Láz
3. Thrombocytopenia – vérlemezék számának lecsökkenése, fáradtságot, szédülést eredményezhet.

Késői mellékhatás:

1. Hepaticus toxicitás - sugár okozta hepatitis – általában reverzibilis
2. Májfibrózis
3. Jobb vese részleges atrophija
4. Epeúti fibrózis és stenosis

Vese tumorok

Kritikus szervek: ellenoldali vese, máj, gerincvelő, gyomor-bél rendszer.

Korai mellékhatások:

1. Gastrointestinális (hányás, hasmenés, étvágytalanság)
2. Vékony- és vastagbélgyulladás az esetek 30-40 %-ban
3. A májnak csupán 1/3 lehet a sugárnyaláiban és az ellenoldali ép vesét maximálisan védeni kell.

Késői mellékhatás:

1. Harántlaesio – gerincvelő
2. Ellenoldali vese sorvadása

15.8. táblázat. A védendő szervek teleterápiás dóziskorlátai emésztő- és kiválasztó szervrendszeri tumorok esetében.

Szerv	Dózismegszorítás
tüdő	$V_{20\text{Gy}} \leq 30 - 35\%$
szív	$D_{\text{max}} \leq 60 \text{ Gy},$ $V_{40\text{Gy}} \leq 25\%,$ $V_{30\text{Gy}} \leq 50\%$
nyelőcső	$V_{35\text{Gy}} \leq 50\%,$ $D_{\text{max}}: 60 \text{ Gy},$ $D_{\text{átlag}} \leq 34 \text{ Gy}$
gerincvelő	$D_{\text{max}} \leq 45 \text{ Gy}$
máj	$D_{\text{max}} \leq 25 \text{ Gy}$
vese	$V_{20\text{Gy}} \leq 75\%$

Húgyhólyag és húgycső daganat

Kritikus szervek: végbél, combfej, vékonybél

Korai mellékhatások:

1. Hasmenés, görcsös alhasi fájdalom – az esetek nagy százalékában előfordul (30-70 %)
2. Fájdalmas vizelés
3. Gyakori vizelési inger

Késői mellékhatás:

1. Fistula
2. Ileus – bélelzáródás, ami lehet részleges és teljes
3. Peritonitis – hashártyagyulladás
4. Uraemia – veseelégtelenség következtében a kiválasztás nem működik hatékonyan és a vér káliumszintje megemelkedik, valamint kalcium szintje lecsökken, akár halálhoz is vezethet

Vastagbél, végbél és a végbélnyílás daganatai (colon, rectum és az anus tumorok)

Kritikus szervek: húgyhólyag, combfej, vékonybél

Korai mellékhatások:

1. Hasmenés – leggyakoribb korai mellékhatás
2. Vékonybél nyálkahártya-gyulladás – 20 Gy felett már jelentkezhet, reverzibilis, a besugárzást követően néhány hónap alatt helyreáll.
3. Radiogén dermatitis – sugárhatásra kialakuló bőrgyulladás
4. Bél ödéma és fekélyek kialakulása

Késői mellékhatás:

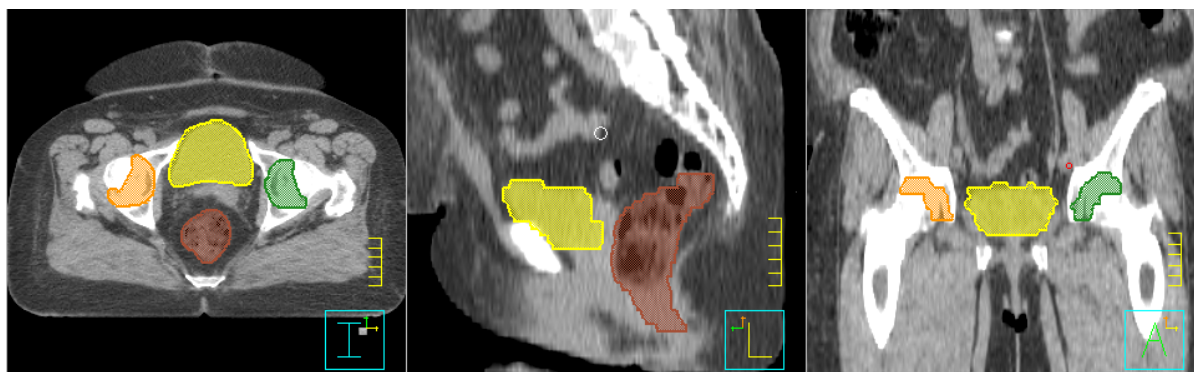
1. Állandósuló hasmenés – viszonylag ritkán előforduló szövődmény
2. Vékony és vastagbél strictura (szűkület) – a vékonybelek sugárkárosodása 30 Gy felett 25 %-ban valószínűsíthető
3. Bél perforáció
4. Vizeletinkontinencia
5. Hólyagnyálkahártya atrófia, súlyosabb esetben vérzés is jelentkezhet.
6. Székelési inkontinencia – általában anus tumorok esetében jelentkezik, oka a sugárzás okozta anslis gyűrű elhegesedése, illetve nekrozisa.

15.9. táblázat. A védendő szervek teleterápiás dóziskorlátai vastagbél, végbél és a végbélnyílás tumorok esetében.

Szerv	Dózismegszorítás
Húgyhólyag	$V_{55\text{Gy}} \leq 50\%$ $V_{70\text{Gy}} \leq 30\%$
Combfejek	$V_{55\text{Gy}} \leq 5\%$
Vékonybél	$D_{\text{max}} \leq 52\text{Gy}$

15.1.7. Nőgyógyászati tumorok sugárkezelésének korai és kései mellékhatásai

Ebben az esetben a célterület a hasi-kismedencei régióban található, a védendő szervek a 15.8. ábrán láthatók transzverzális, saggitalis és coronalis síkban. Ide tartoznak a méhnyak-, endometrium, hüvely, vulva és vaginadaganatok, valamint a petefészek daganatok esetében, mint kiegészítő kezelést alkalmaznak sugárterápiát. A védendő szervek ebben az esetben a combfej, hólyag és rectum, illetve amennyiben a paraortikus nyirokcsomókat is el kell látni, akkor a felsorolás kiegészül a gerincvelővel és a vesékkel. A védendő szervek dóziskorlátai nőgyógyászati tumorok esetében a 15.10. táblázat található.



15.8. ábra. Védendő szervek nőgyógyászati tumor esetében három síkban láthatók, bal oldali transzverzális sík, középső saggitalis sík, jobb oldali coronalis sík: mindkét combfej (narancssárga és zöld), végbél (barna), hólyag (sárga).

Korai mellékhatások:

1. Gastrointestinális tünetek – hasmenés, hányinger, hányás
2. Urogenitális panaszok – hólyaggyulladás, bekövetkezhet vizeletelakadás is
3. Hüvelygyulladás
4. Bőrerythema, főleg vulva tumorok esetében
5. Proctitis – végbélgyulladás, az esetek kevesebb, mint 5 %-nál jelentkezik

Késői mellékhatás:

1. Végbélszűkület – az esetek 1,5 %-ban jelentkeznek
2. Vékonybél elzáródás – az esetek 1-4 %, megjelenése dózisfüggő
3. Vékonybél perforáció (kilyukadás) – 1 %-nál ritkábban fordul elő
4. Vékony- és vastagbél krónikus gyulladása
5. Húgyhólyag kifelélyesedés
6. Hüvely hegesedése – súlyosabb esetben szexuális diszfunkcióhoz vezethet
7. Combfej (caput femoris) – nekrosis, combnyaktörés – valószínűségük 50 Gy dózis felett kezd emelkedni. Megfelelő tervezés mellett a combfej és a combnyak dózisa maximálisan 50-55 Gy között van. E dózis mellett 5 %-ban lehet nekrosisra vagy törésre számítani.

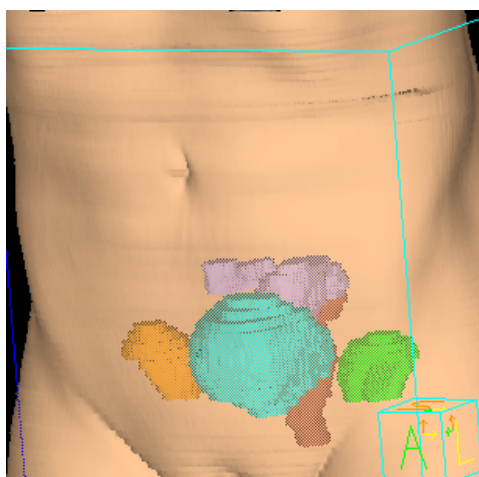
15.10. táblázat. A védendő szervek teleterápiás dóziskorlátai nőgyógyászati tumorerőben.

Szerv	Dózismegszorítás
végbél és vastagbél	$V_{50\text{Gy}} \leq 50\%$ $V_{70\text{Gy}} \leq 20\%$
húgyhólyag	$V_{55\text{Gy}} \leq 50\%$ $V_{70\text{Gy}} \leq 30\%$
combfejek	$V_{55\text{Gy}} \leq 5\%$
vékonybél	$D_{\text{max}} \leq 52 \text{ Gy}$
gerincvelő	$D_{\text{max}} \leq 45 \text{ Gy}$
vese	$V_{20\text{Gy}} \leq 75\%$

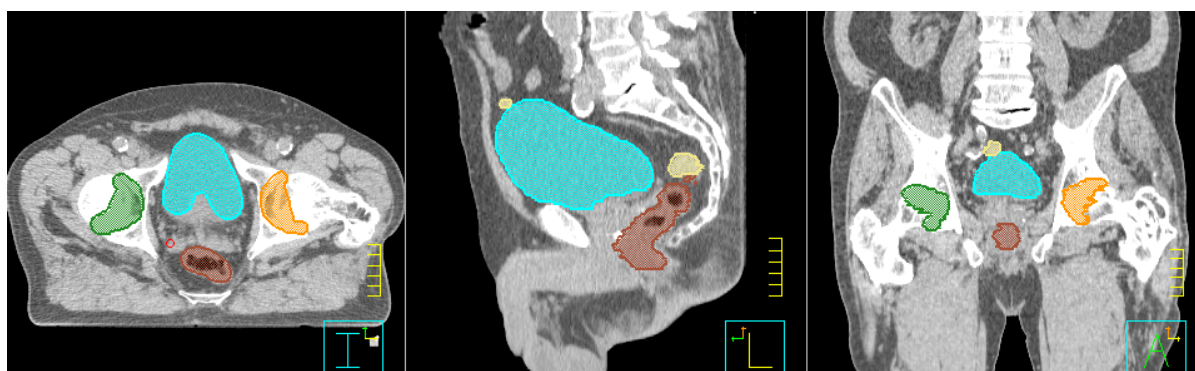
15.1.8. prosztatata tumorok sugárkezelésének korai és késői mellékhatásai

Ebben az esetben a célterület a hasi- kismedencei régióban található, a védendő szervek a 15.9. ábrán 3D-ben láthatók, valamint a 15.10. ábrán transzverzális, saggitalis és coronalis síkban.

A korai mellékhatások döntő többsége reverzibilis és általában grade2-től nem súlyosabb.



15.9. ábra. Védendő szervek prosztata tumorok esetében 3D-ben.



15.10. ábra. Védendő szervek prosztata tumor esetében három síkban láthatók, bal oldali transzverzális sík, középső saggitalis sík, jobb oldali coronalis sík: mindkét combfej (narancssárga és zöld), végbél (barna), hólyag (világoskék).

Az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelentkeznek teleterápiás és brachyterápiás kezeléseket esetében is, azzal, hogy a brachyterápiás kezeléseket esetében a gyomor-bél panaszok ritkábban, míg a húgycsövet és húgyhólyagot érintő mellékhatások gyakrabban jelentkeznek.

Korai mellékhatások:

1. Gastroinestinális (hányás, hasmenés, étvágytalanság)
2. Vékony- és vastagbélgyulladás
3. Inkontinencia – az esetek 2 %-nál jelentkezik

Korai mellékhatások:

1. Rectum vérzése,
2. Proctitis – végbélgyulladás, súlyosabb esetben vérző proctitis, súlyossága függ, hogy a rectum mekkora térfogata mekkora dózist kapott
3. Potenciazavarok – átmeneti, főleg brachyterápiánál (seed)
4. Inkontinencia – 65 Gy-nél nagyobb dózis leadása esetén öt évvel a besugárzást követően 3 %
5. Húgycső traumás elváltozása, hegesedése 65 Gy-nél nagyobb dózis leadása esetén öt évvel a besugárzást követően 5-7 %.

Az RTOG ajánlása alapján teleterápiás kezeléseknél a dózistérfigat paramétereire ajánlott megszorítások a 15.11. táblázatban láthatók.

15.11. táblázat. A védendő szervek teleterápiás dóziskorlátai prosztata tumorok esetében.

Szerv	Dózismegszorítás
végbél és vastagbél	$V_{50\text{Gy}} \leq 50\%$ $V_{70\text{Gy}} \leq 20\%$
húgyhólyag	$V_{55\text{Gy}} \leq 50\%$ $V_{70\text{Gy}} \leq 30\%$
combfejek	$V_{55\text{Gy}} \leq 5\%$
vékonybél	$D_{\text{max}} \leq 52 \text{ Gy}$

15.2. Tolerancia dózisok meghatározása

Emami és társai állították össze 1991-ben a napjainkban is alkalmazott táblázatot az egyes szervek $TD_{5/5}$ és $TD_{50/5}$ értékeivel. A 15.12. táblázat csak abban az esetben érvényes, ha a beteget csak sugárterápiával kezelik, radiokomoterápia, illetve biológiai terápia alkalmazása esetén nem érvényesek a táblázatban szereplő megállapítások, mivel a vegyszerek hatására változik a normálszövetek sugárérzékenysége.

- A normálszövetek tolerancia dózisa a $TD_{5/5}$ és $TD_{50/50}$ az NTCP 5 % és 50 %-nak felel meg 5 évvel a sugárkezelés után.
- Bizonyos esetekben a referencia térfogat a szervek egész térfogatát jelenti, más esetekben, mint pl. a gerincvelőnél a tolerancia dózis a gerincvelő térfogatának 5,

10 és 20 cm-es szakaszára vonatkozik, ahol a referencia térfogat a gerincvelő 20 cm-es szakaszához tartozó térfogatnak felel meg. Bőr esetében a tolerancia dózis a 10, 30 és 100 cm², ahol a referencia térfogat a 100 cm²-es területnek felel meg.

- TD_{5/5} – tolerancia dózis 5/5 – 5 %-os esély a kései sugárkárosodás bekövetkezésére 5 évvel egy adott dózissal történő sugárkezelés után
- TD_{5/50} – tolerancia dózis 5/50 – 50 %-os esély a kései sugárkárosodás bekövetkezésére 5 évvel egy adott dózissal történő sugárkezelés után

15.12. táblázat. Az egyes szervek TD5/5 és TD50/5 értékei a térfogat függvényében.

Szerv	TD5/5 a térfogat függvényében			TD50/5 a térfogat függvényében			Végpont
	V(1/3)	V(2/3)	V(3/3)	V(1/3)	V(2/3)	V(3/3)	
vese	50Gy	30Gy	23Gy	-	40Gy	28Gy	klinikai nephritis (veseelégtelenség)
húgyhólyag		80Gy	65Gy		85Gy	80Gy	jelentős térfogatvesztés
combfej			52Gy			65Gy	nekrózis
mandibula ízület	65Gy	60Gy	60Gy	77Gy	72Gy	72Gy	jelentős mozgásbeli korlátozás
borda	50Gy			65Gy			bordatörés
agy	60Gy	50Gy	45Gy	75Gy	65Gy	60Gy	nekrózis, agyi infarktus
agytörzs	60Gy	53Gy	50Gy			65Gy	nekrózis, agyi infarktus
szemideg			50Gy			65Gy	vakság
Chiasma opticum			50Gy			65Gy	vakság
gerincvelő	5cm/ 50Gy	10cm/ 50Gy	20cm/ 47Gy	5cm/ 70Gy	10cm/ 70Gy		myelitis, nekrosis
Plexus brachialis	62Gy	61Gy	60Gy	77Gy	76Gy	75Gy	idegsérülés
szemlencse			10Gy			18Gy	cataracta
retina			45Gy			65Gy	vakság
közép és külső fül	30Gy	30Gy	30Gy	40Gy	40Gy	40Gy	akut fülgyulladás
közép és külső fül	55Gy	55Gy	55Gy	65Gy	65Gy	65Gy	krónikus fülgyulladás
nyálmirigy (parotis)		32Gy	32Gy		46Gy	46Gy	xerostomia
tudó	45Gy	30Gy	17Gy	65Gy	40Gy	24Gy	pneumonitis
szív	60Gy	45Gy	40Gy	70Gy	55Gy	50Gy	pericarditis
nyelőcső	60Gy	58Gy	55Gy	72Gy	70Gy	68Gy	strictura, perforáció

Szerv	TD5/5 a térfogat függvényében			TD50/5 a térfogat függvényében			Végpont
	V(1/3)	V(2/3)	V(3/3)	V(1/3)	V(2/3)	V(3/3)	
gyomor	60Gy	55Gy	50Gy	70Gy	67Gy	65Gy	perforáció, fisztula, elzáródás
vékonybél	50Gy		40Gy	60Gy		55Gy	perforáció, fisztula, elzáródás
vastagbél	55Gy		45Gy	65Gy		55Gy	perforáció, fisztula, elzáródás
végbél	100 cm ³ alatt nincs térfogati hatás		60Gy	100 cm ³ alatt nincs térfogati hatás		80Gy	proctitis, szűkület, fisztula, nekrozis
máj	50Gy	35Gy	30Gy	55Gy	45Gy	40Gy	májkárosodás

A 15.13. táblázatban az ICRP összefoglaló ajánlás található, ami a QUANTEC projekt eredményeit használta fel. Az egyes szervek esetében a teljes térfogatra értendő a dózisterhelés, valamint a meghatározások csak teleterápiás kezelések esetében helytállóak, 1,8-2 Gy frakciódózis esetében. A táblázatban szerepelnek a maximális illetve térfogati dózisterhelések, a mellékhatások végpontjai és bekövetkezésük százalékos valószínűsége.

A 15.13. táblázatra vonatkozó jelmagyarázat:

- D_{\max} – a szervet ért maximális dózis
- D_{mean} – a szervet ért átlag dózis
- D_x – a szerv X % térfogatára eső minimális dózis
- V_x – a szerv azon térfogata, amit X dózissal besugaraztak

15.13. táblázat. Összefoglaló táblázat.

Szerv	Végpont	Dózis [Gy]	Százalékos valószínűség [%]
agy	nekrózis	$D_{\max} \leq 60$ $D_{\max} \leq 72$	< 3 5
agytörzs	neuropathia és nekrosis	$D_{\max} \leq 54$	< 5
látóideg chiasma opticum	neuropathia és nekrosis	$D_{\max} \leq 55$ $D_{\max} \leq 55-60$	< 3 3-7
gerincvelő*	myelopathia	$D_{\max} = 50$ $D_{\max} = 60$	0,2 6
belső fül	hallásvesztés	$D_{\max} \leq 45$	< 30
nyálmirigy	nyáleválasztás $\leq 25\%$	$D_{\max} \leq 25$	< 20
garat	nyelési és légzési nehézség	$D_{\max} \leq 50$	< 20
gége	hangképzési nehézség	$D_{\max} \leq 66$ $D_{\text{mean}} \leq 44$ $V_{50\text{Gy}} \leq 27\%$	< 20
tüdő	tüdőgyulladás	$D_{\text{mean}} = 7$ $D_{\text{mean}} = 13$ $V_{20\text{Gy}} \leq 30\%$	5 10 < 20
nyelőcső	nyelőcsőgyulladás grade 3 nyelőcsőgyulladás grade 2	$D_{\text{mean}} \leq 34$ $V_{35\text{Gy}} \leq 50\%$	5-20 < 30
szív	szívburokgyulladás hosszú távon halál	$D_{\text{mean}} \leq 26$ $V_{30\text{Gy}} \leq 46\%$ $V_{25\text{Gy}} \leq 10\%$	< 15 < 1
máj	sugárzás okozta májbetegség	$D_{\max} \leq 30-32$	< 5
vese	veseelégtelenség	$D_{\text{mean}} \leq 15-18$ $V_{12\text{Gy}} \leq 55\%$ $V_{20\text{Gy}} \leq 32\%$	< 15
gyomor	fekély	$D_{100} < 45$	< 7
vékonybél	akut toxicitás grade 3	$V_{45\text{Gy}} \leq 195 \text{ cm}^3$	< 10
végbél	kései toxicitás grade 2 kései toxicitás grade 3	$V_{50\text{Gy}} \leq 50\%$	< 15 < 10
hólyag	kései toxicitás grade 3	$D_{\max} \leq 65$	< 6
pénisz fej	erekciós funkcióvesztés	$D_{60-70} < 70$	< 55

Megjegyzés* – a gerincvelő esetében, csak a gerincvelő szakaszára érvényes, nem a teljes térfogatra

Irodalomjegyzék

- [1] Agócs L, Bajcsay A, Böszörményi-Nagy Gy, Horváth Á, Ostoros Gy, Strausz J: Tüdőrák. Az onkológia alapjai. (szerk. Kásler M), Medicina Könyvkiadó, p759-802, 2011.
- [2] Ágoston P, Bodrogi I, Romics I: Prosztatata. Az onkológia alapjai. (szerk. Kásler M), Medicina Könyvkiadó, p609-636. 2011.
- [3] Bentzen SM, Rosenthal DI, Weymuller E: Increasing toxicity in non-operative head and neck cancer treatment: Investigations and interventions. *Int. J. RadiatOncol-BiolPhys.* 69(2 Suppl):S79–S82. 2007.
- [4] Bentzen SM, Trotti A: Evaluation of early and late toxicities in chemoradiation trials. *J. ClinOncol.* 25:p4096–4103. 2007.
- [5] Bentzen SM, Dorr W, Anscher MS. et al.: Normal tissue effects: Reporting and analysis. *Semin. RadiatOncol.* 13:p189–202. 2003.
- [6] Bentzen SM: Preventing or reducing late sideeffects of radiation therapy: Radiobiology meets molecular pathology. *NatRevCancer.* 6:p702–813. 2006.
- [7] Burman C, Kutcher GJ, Emami B et al.: Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 21:p123–135. 1991.
- [8] Dawson LA, Biersack M, Lockwood G et al.: Use of principal component analysis to evaluate the partial organ tolerance of normal tissues to radiation. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 62:p829–837. 2005.
- [9] Dóczi T, Mangel L, Molnár P, Sipos L: A központi idegrendszer daganatai. Az onkológia alapjai. (szerk. Kásler M), Medicina Könyvkiadó, p821-854. 2011.
- [10] Emami B, Lyman J, Brown A et al.: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 21:p109–122. 1991.

- [11] Farkas B, Hunyadi J, Gilde K, Fodor J, Hideghéty K, Marschalkó M, Liskay G: A bőr tumorai. Az onkológia alapjai. (szerk. Kásler M), Medicina Könyvkiadó, p925-942. 2011.
- [12] Fiorino C, Fellin G, Rancati T et al.: Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer: Preliminary results of a multicenter prospective study. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 70:p1130–1137. 2008.
- [13] Fodor J, Polgár Cs: Emlőtumorok. Sugárterápia (szerk. Németh Gy), Springer, p309-336. 2001.
- [14] Hopewell JW, Trott KR: Volume effects in radiobiology as applied to radiotherapy. *RadiotherOncol.* 56:p283–288. 2000.
- [15] Fodor J, Polgár Cs: Emlőtumorok. Sugárterápia. (szerk. Németh Gy), Springer, p309-336. 2001.
- [16] ICRP Publication 118: ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context *Annals of the ICRP Volume 41 Issues 1-2.*
- [17] Kutcher GJ, Burman C, Brewster L et al.: Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 21:p137–146. 1991.
- [18] Källman P, Aagren A, Brahme A: Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int. J. RadiatBiol.* 62:p249–262. 1992.
- [19] Kovács Gy, Ágoston P: Emlőtumorok. A prosztata (szerk. Németh Gy), Springer, p395-414. 2001.
- [20] Láng I, Kahán Zs, Tóth L, Mátrai Z, Gulyás G, Fodor J, Polgár Cs, Horváth Zs: Emlőrák. Az onkológia alapjai. (szerk. Kásler M), Medicina Könyvkiadó, p873-924. 2011.
- [21] Lövey J: A vulva. Sugárterápia. (szerk. Németh Gy), Springer, p337-343. 2001.
- [22] Mayer Á: A méhnyak. Sugárterápia. (szerk. Németh Gy), Springer, p351-360. 2001.
- [23] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0. Available at http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf. Accessed February 9, 2009.

- [24] Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD et al.: Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: Normal tissue complication probability modeling. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 66:p11–19. 2006.
- [25] Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD et al.: Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 64:p1151–1161. 2006.
- [26] Pulay T, Polgár Cs, Udvarhelyi N, Gödény M, Lehoczky G: A méhnyak daganatai. *Az onkológia alapjai.* (szerk. Kásler M), Medicina Könyvkiadó, p655-682. 2011.
- [27] Stewart FA, van der Kogel AJ: Volume effects in normal tissues. *Basic clinical radiobiology.* (editor: Steel GG), Third Edition. Arnold, London, p42–51. 2002.
- [28] Székely J, Fábry L: Egésztest-besugárzás. *Sugárterápia.* (szerk. Németh Gy), Springer, p533-542. 2001.
- [29] Takácsi Nagy Z, Oberna F, Kásler M: Mesopharynx. *Az onkológia alapjai.* (szerk. Kásler M), Medicina Könyvkiadó, p327-338. 2011.
- [30] Takácsi Nagy L: A gége. *Sugárterápia.* (szerk. Németh Gy), Springer, p193-202. 2001.
- [31] Trott KR, Tamou S, Sassy T et al.: The effect of irradiated volume on the chronic radiation damage of the rat large bowel. *StrahlentherOnkol.* 171:p326–331. 1995.
- [32] Tucker SL, Liu HH, Wang S et al.: Dose-volume modeling of the risk of postoperative pulmonary complications among esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 66:p754–761. 2006.
- [33] Tucker SL, Liao ZX, Travis EL: Estimation of the spatial distribution of target cells for radiation pneumonitis in mouse lung. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 38:p1055–1066. 1997.
- [34] Cox JD et al.: "Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)." *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 31(5):p1341-6. 1995.
- [35] van Luijk P, Faber H, Meertens H et al.: The impact of heart irradiation on dose-volume effects in the rat lung. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 69:p552–559. 2007.

16. fejezet

Eltérő frakcionálási sémák összehasonlíthatóságának és új sugárterápiás modalitások kialakításának sugárbiológiai alapjai

Sáfrány Géza és Lumniczky Katalin

A sugárterápia a daganat elleni terápiás modalitások elengedhetetlen, nélkülözhetetlen fegyvertára, eszköze. A 11. fejezetben elemeztük, hogy elméletileg az összes daganatsejt elpusztítható lenne sugárterápiával, ha a normál sejtek nem kerülnének bele a sugármezőbe. Azt is említettük, hogy a normálszöveti mellékhatások két típusát különböztetjük el, ezek a korai-, illetve a késői mellékhatások.

A korai mellékhatások általában a sugárterápia időtartama alatt, de mindig a sugárterápia kezdetét követő 90 napon belül jelennek meg. A korai mellékhatások esetében a tünetek megjelenési idejét az összdózis nem befolyásolja. A tünetek fennmaradási ideje azonban dózis-függő: minél nagyobb sugárdózis hatására alakul ki egy korai mellékhatás, annál jelentősebb mértékű sejtpusztulás következik be, ezért annál hosszabb idő szükséges a szervezet részére a károsodások pótlásához. Az is jellemző a korai mellékhatásokra, hogy gyorsan proliferálódó szövetekben a tünetek hamarabb megjelennek, mint a lassabban proliferálódó szövetekben. Ennek hátterében nyilvánvalóan az áll, hogy sugárhatásra a sejtek általában mitotikus katasztrófa során pusztulnak el.

A késői mellékhatások a terápia kezdetét követő 90 napon túl alakulnak ki, de adott esetben évekkel később is megjelenhetnek. Késői mellékhatások esetében a tünetek hamarabb jelennek meg nagyobb dózisoknál és a tünetek súlyosabbak korai látencia időnél. Amennyiben a korai károsodások olyan súlyosak, hogy a teljes szöveti struktúra elpusztul, akkor az következményes (konzekvenciális) késői károsodások kialakulásához vezethet.

A korai mellékhatások általában meggyógyulnak, illetve amennyiben már a sugárterápia alatt megnyilvánulnak, lehetőségünk van arra, hogy a terápiát a mellékhatások csökkentése érdekében módosítsuk. Ezzel szemben a késői mellékhatások nem gyógyulnak meg, ellenkezőleg, az esetek túlnyomó többségében megjelenésüket követően az idővel fokozatosan romlanak, progrediálnak és késői megjelenésük miatt nincs arra lehetőségünk, hogy a terápiát módosítsuk. Fentiek miatt a sugárterápiás protokollokat egy elfogadható szintű késői mellékhatás gyakoriságra állítják be.

Sajnos, igen messze vagyunk még attól, hogy a daganatok jelentős részét eredményesen kezeljük. Más daganatellenes modalitásokkal együtt a sugárterápiás protokollokat is folyamatosan tovább kell fejlesztenünk az eredményesebb daganatterápia érdekében. A sugárterápia továbbfejlesztésére gyakorlatilag két lehetőség áll előttünk. Az egyik a fizikai, a másik pedig a biológiai útvonal. A fizikai megközelítés alapján egyre jobb, hatásosabb eszközöket kell kifejleszteni annak érdekében, hogy a terápia során minél inkább csak a daganatsejteket sugarazzuk be, és a normálszövetek sugárexpozíciója minél kisebb legyen. A biológiai megközelítés során egyre többet kell megtudnunk a daganatsejtek és a normálszövetek sugárzásra adott válaszreakcióiról, és a sugárterápiás protokollokat úgy kell módosítanunk, hogy a daganatsejtek fokozottan pusztuljanak, az egészséges sejtek pedig túl tudják élni a besugárzást.

A következőkben azt szeretnénk áttekinteni, hogy melyek azok a normál, vagy a daganatsejtek túlélését befolyásoló tényezők, amelyekre különösképpen figyelmet kell fordítanunk a frakcionált sugárterápia során, és amelyek befolyásolásával adott esetben módosítani tudjuk a frakcionált sugárterápia várható eredményességét.

16.1. A frakcionált sugárterápia történelmi előzményei

Röntgen 1895-ben fedezte fel az általa X sugaraknak nevezett sugárzást, amelynek szövetpusztító hatását is szinte azonnal felismerték. Rendkívül logikus volt, hogy ezt a szövetpusztító hatást a daganatos megbetegedések terápiája során is felhasználják, így a terápiás alkalmazások kezdete az 1800-as évek végére vezethető vissza. Már akkor is rengetegen voltak, akik az első terápiás felhasználás dicsőségét maguknak követelték. Az egyik első felhasználó az osztrák Leopold Freundt lehetett, aki kisteljesítményű, kis áthatoló képességű röntgensugárzással kezelt felszíni tumorokat, naponta ismételt besugárzásokkal. A napi gyakoriságú sugárkezelést addig ismételte, amíg a daganattérfogat csökkenését nem észlelte. Így lényegében Freundt tekinthető a frakcionált sugárterápia egyik első alkalmazójának, jóllehet annak biológiai előnyeit nem ismerte. A sugárforrások teljesítményének a növekedése lehetővé tette egyre nagyobb dózisok rövid idő alatt történő kiszolgáltatását, így egyre terjedtek a minél kevesebb frakcióban, adott esetben egyetlen dózissal végzett kezelések. Még egyetlen sugárterápiás centrumon belül is a

kezelések széles skáláját alkalmazták, különbözött a terápia időtartama, az összdózis, valamint a frakciódózis is. A sugárterápiás kezelések során az is nyilvánvalóvá vált, hogy a sugárzás nemcsak a daganatsejteket, hanem a normálszöveteket is jelentős mértékben károsítja, a normálszöveti mellékhatások gyakran súlyos életviteli problémákhoz, adott esetben a kezelt beteg halálához is vezettek. Az idővel egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy ha egy adott dózist nem egyszerre, hanem több frakcióban adunk le, akkor a tumor-kontroll csak kevésbé változik, az egészséges szövetek károsodása azonban lényegesen kisebb lesz, mint egyetlen, vagy kisszámú frakcióval végzett besugárzás esetén.

Egy svéd PhD hallgató, Magnus Strandquist volt az első, aki a stockholmi Radiumhemmet sugárterápiás centrum 1934-1942. közötti beteganyagát PhD témavezetőjének, Elis Berven professzornak az irányításával áttekintve, megpróbálta rendszerbe foglalni az addigi tapasztalatokat, összefüggéseket keresett a sugárterápiás kezelés időtartama, valamint a kezelés során alkalmazott összdózis között. Olyan kezelési sémát kívánt azonosítani, amely eredményes daganat kontrollhoz vezet, de még elfogadható szinten tartja a mellékhatások súlyosságát. Strandquist eredményeit 1944-ben megjelent PhD disszertációjában publikálta. Lényegében Strandquist munkája vezetett el az Ellis által 1969-ben közölt nominális standard dózis (NSD) formulához. A nominális standard dózis modell részleteiről, sugárterápiában való alkalmazásának hátrányairól a 12. fejezetben olvashatnak részletesen. Ellis legfontosabb megállapításai az alábbiak voltak: a bőr gyógyulása a kötőszöveti vázról (sztrómától) függ; a csont és az agy kivételével a kötőszöveti váz minden normálszövetben azonos; a daganat kötőszöveti váza megegyezik az egészséggel; a kezelési időtartam nem lényeges a tumor kontroll szempontjából. Az eddigi fejezetek során láthattuk, hogy a közel 20 évig kikezdehetetlen Ellis féle nominális standard dózis formulában megfogalmazott sugárbiológiai alapok összeegyeztethetetlenek jelenlegi tudásunkkal. Az NSD formula klinikai alkalmazása ahhoz vezetett, hogy nem különítették el a korai-, illetve a késői sugárzás okozta mellékhatások kialakításában szerepet játszó szövetek sugárreakcióit, és nem vették figyelembe azt, hogy a sugárterápia időtartamának elnyújtása a tumorkontrollt jelentős mértékben hátráltatja. Milyen sejtbiológiai folyamatok befolyásolják a normál és a daganatos sejtek sugárzásra adott válaszreakcióit, a sugárterápia szempontjából talán legfontosabb sejtpusztulást?

16.2. A sugárterápia hatásosságát befolyásoló sejt- és sugárbiológiai folyamatok

A 4. 5. és 11. fejezetekben ismertetett sugárbiológiai alapok függvényében mitől függ tehát a sugárterápia hatékonysága, melyek azok a tényezők, amelyek jelentős mértékben befolyásolni tudják a sugárterápia eredményességét?

1. Az egyik a daganatos és normálszövetek úgynevezett belső sugárérzékenysége. A daganatok sugárérzékenysége függhet a daganat típusától, és a daganatsejtek egyé-

ni jellemzőitől. Ilyen jellemző például a sejtosztódás gyakorisága, az osztódó sejtek aránya a daganaton belül, a daganat érellátottsága, oxigenizációja. Nyilvánvaló, hogy a gyorsan osztódó daganatok sugárérzékenyebbek lesznek, mint a lassan osztódó daganatok. A jó érellátottsággal, oxigenizációval rendelkező daganatok is sokkal sugárérzékenyebbek lesznek, mint a rossz érellátottságú, hypoxiás daganatok.

A normálszövetek belső sugárérzékenységet is több összetevő befolyásolhatja. Normálszövetek esetén is fontos a sejtosztódás gyakorisága, a sejt-ciklus idő hossza. Emellett, a sugárkárosodások mértékét befolyásolhatja a környezetük természetes szabadgyök-fogó (glutathion, cisztein, stb.) tartalma, koncentrációja. Alapvető, hogy osztódó vagy nyugalmi állapotban lévő szövetekről van-e szó. Emellett még nagyon sok, jelenleg nem tisztázott sejten belüli folyamat befolyásolhatja a normálszövetek belső sugárérzékenységet.

2. A sejtpusztulást, a frakcionált sugárterápia hatásosságát igen jelentős mértékben befolyásolja a DNS hibajavító (repair) folyamatok eredményessége. Azok a sejtek, amelyekben gyorsak, jól működnek a DNS hibajavító folyamatok sugár-rezisztensek lesznek. Az egészséges sejtekben általában jól működnek a DNS hibajavító folyamatok. A daganat kialakulása során nagyon sok olyan fehérje károsodhat, amely a DNS hibajavító folyamatokban, a károsodások felismerésében, vagy a sejtosztódás szabályozásában játszik szerepet. Ez is hozzájárul ahhoz, hogy nagyon sok esetben a daganatsejtek lényegesen sugárérzékenyebbek, mint az egészséges sejtek. Ha az egészséges sejtekben nézzük a repair folyamatokat, azt kell, hogy mondjuk, hogy azokban a sejtekben, amelyek a korai toxikus sugárreakciók kialakulásáért felelősek, általában jóval eredményesebbek, gyorsabbak a DNS repair folyamatok, mint azokban a sejtekben, szövetekben, amelyek elsősorban a késői toxikus sugárreakciók kialakításáért felelősek.
3. Jelentős mértékben befolyásolja a sugárterápia eredményességét az adott daganat oxigén ellátása, illetve a hypoxiás területek frakcionált sugárterápia alatt esetlegesen bekövetkező re-oxigenizációja. Ha egy nagy, belsejében jelentős hypoxiás régiókkal rendelkező daganatot kezelünk frakcionált sugárterápiával, akkor a sugárterápia hatására a daganat tömege fokozatosan csökkenni fog. A daganat tömegének csökkenésével javul a daganat belsejében elhelyezkedő sejtek érellátottsága, oxigenáltsága is. Frakcionált sugárterápia következtében így nőni fog a hypoxiás sejtek oxigénnel való ellátottsága, sugárérzékenysége.
4. Korábban már említettük, hogy a sejtciklus egyes fázisainak a sugárérzékenysége jelentős mértékben különbözik. Egy adott sugárdózis hatására elsősorban a sugárérzékeny fázisban (M illetve G2 fázis) lévő sejtek pusztulnak el. A sugárrezisztens fázisban (G1 fázis vége, S fázis) lévő sejtek nagy valószínűséggel túl fogják élni az egyszeri sugárkezelést. Bizonyos idő elteltével azonban ezek a sejtek tovább folytatják a sejtosztódást és egy lényegesen sugárérzékenyebb fázisba (M illetve G2 fázis)

kerülnek. Ha ekkor sugarazzuk be a daganatot, akkor sokkal nagyobb sugarhatást tudunk elérni. Ennek a frakcionált sugárterápia során bekövetkező átrendeződésnek (re-assortment) jelentős szerepe lehet a daganatsejtek sugárérzékenységének fokozásában.

5. Végül meg kell említenünk a repopuláció szerepét is a sugárterápiában. Amennyiben egy daganaton belül a daganatsejtek megújulása, a repopuláció nagyon gyors, akkor több daganatsejt fog a gyors sejtosztódáskövetkeztében keletkezni, mint amennyit sugárterápiával el tudunk pusztítani. A frakcionált sugárterápia kezdetén általában nem kell számolnunk a daganatsejtek gyors repopulációjával. A sugárterápia hatására azonban az egyes sejtek sejtciklus ideje jelentős mértékben megrövidülhet (lásd később). A fokozott repopuláció néhány hét elteltével indul be a daganatsejtekben, és ennél valamivel rövidebb idő alatt a korai toxikus sugarhatások szempontjából fontos egészséges sejtekben, szövetekben. Az egészséges sejtek fokozott repopulációja csökkentheti a korai mellékhatások kialakulásának kockázatát. Ennél fontosabb azonban az, hogy a frakcionált sugárterápia elnyújtása során számolni kell a daganatsejtek fokozott repopulációjával is, ami jelentősen csökkentheti a sugárterápia hatásfokát. Mindenképpen meg kell azt is említeni, hogy a sugárzás okozta késői mellékhatások szempontjából fontos sejtek, szövetek fokozott repopulációja nem indul be a frakcionált sugárterápia alatt. A sugárterápia késői toxikus mellékhatásai semmiképpen sem csökkenthetők a terápia elnyújtásával

A fenti öt tényező adja a frakcionált sugárterápia úgynevezett öt R-jét. Ezek a fenti sorrendben angol elnevezéssel a következők: 1. radiosensitivity (sugárérzékenység); 2. Repair (DNS hibajavítás); 3. reoxigenizáció; 4. re-assortment (a sejt-cikluson belüli átrendeződés); 5. Repopuláció (felgyorsult sejtosztódás). A belső sugárérzékenység jelentős mértékben azutóbbinéggy tényező eredője. Kérdés, hogy a fenti tényezők milyen befolyással vannak a frakcionált sugárterápia hatásfokára, hogyan tudjuk ezen tényezőket kihasználni új, eredményesebb sugárterápiás modalitások kifejlesztésére.

16.2.1. A DNS hibajavító folyamatok eredményességének, gyorsaságának hatása a frakcionált sugárterápia hatásosságára

A DNS hibajavító folyamatok közül szinte kizárólagosan a kétláncú DNS töréseket javító folyamatok befolyásolják a sejtek túlélését. Ezek eredményes működésére, és részben a sejtek belső sugárérzékenységére szolgáltatathat információt az, ha meghatározzuk a besugárzás hatására kialakuló letális kromoszóma aberrációk számát, vagy egy-sejt elektroforézissel mérjük a DNS repair gyorsaságát. Mindkét protokoll részletes leírását a 19. fejezetben láthatjuk. A kromoszómaaberrációk gyakoriságának mérése a későbbiekben szerepet játszhat az egyéni sugárérzékenység mérésében, és egyénre szabott sugár-

terápiás protokollok kidolgozásában, de jelenleg jelentős mértékben nem befolyásolja a frakcionált sugárterápia klinikai alkalmazását.

A frakcionált sugárterápia során lényeges figyelmet kell fordítanunk a kétláncú DNS töréseket javító folyamatok sebességére, időtartamára. A frakcionált sugárterápia legfontosabb sugárbiológiai alapját az adja, hogy a sugárzás kiváltotta szubletális károsodásoknak ki kell javítódniuk az egyes frakciódózisok között. A 11. fejezetben említettük, és a 19. fejezetben még visszatérünk arra, hogy lehetőségünk van arra, hogy megmérjük azt az időt, amennyi alatt a DNS károsodások fele kijavítódik a sejtekben. Korai, sugárzás kiváltotta mellékhatások szempontjából a repair félélet-ideje a vérképző rendszerben 0,3; a vékonybélben 0,4; a szájüregi nyálkahártyában 0,3-4; a bőrben pedig 0,3-1,2 óra. A késői mellékhatások szempontjából fontos szövetek közül a DNS repair félélet-ideje a bőrben 0,4-3,5; a tüdőben 0,4-4; a vesében 1,5-5; a gerincvelőben pedig >5 óra. Az adatok alapján a hibajavító folyamatok valamivel lassúbbak a késői mellékhatások szempontjából fontos szövetekben, de talán a gerincvelő kivételével az eltérések nem kiugróak. A daganatos sejtek hibajavító folyamatai sem lényegesen lassúbbak. Amennyiben a frakcionált sugárterápiát napi frakciókban végzik, akkor az időkülönbség elegendő a szubletális károsodások kijavítására. A DNS repair folyamatok időtartamának akkor van jelentősége, ha napi több, kettő, esetenként három frakcióban végezzük a besugárzást. Ekkor a repair félélet-idők figyelembe vételével mindenképpen elegendő időt kell, hogy hagyjunk a normálszövetekben a károsodások kijavítására. Hat óra időkülönbség általában elegendő, és mindenképpen szükséges az egyes frakciók között. Amennyiben a gerincvelő is a sugármezőbe kerül, 6 óra időkülönbség elegendő lehet az egyes frakciók között, de a magunk részéről inkább 8 órát javasolunk.

16.2.2. A hipoxiás daganatsejtek re-oxigenizációja

A 7. fejezetben részletesen elemeztük a hypoxia szerepét a sugárterápia során. Tagadhatatlan, hogy a hipoxiás daganatsejtek rezisztensek az ionizáló sugárzásra. Sajnos, azt kell, hogy mondjuk, hogy a sugárterápiás szakemberek csak igen kevésbé nyitottak a hipoxiás daganatok sugárérzékenységét fokozó eljárások alkalmazására. Ennek mentéségeként legtöbbször arra szoktak hivatkozni, amit fentebb mi is említettünk, hogy a frakcionált sugárterápia során a daganat tömegének kisebbedésével a daganat érellátása javul, és ennek következtében bekövetkezik a hipoxiás sejtek re-oxigenizációja. Nem szabad azonban elfelejtünk azt a tényt, hogy hypoxia esetén akár 2-3-szorosára is nőhet az első frakciókat túlélő sejtek száma. Mivel az ionizáló sugárzás sosem, még nagy dózisú besugárzás esetén sem képes az összes sejt elpusztítására, hanem csak bizonyos hányadára csökkenti a túlélő sejtek számát, úgy gondoljuk, hogy nagyon nem mindegy, hogy a kezdeti frakciókat a sejtek hányadrésze éli túl. Mindemellett, klinikai kezelési eljárások sora bizonyította a hipoxiás sejteket sugárérzékenyítő protokollok hatékonyságát. Itt, csak hivatkozunk a 7. fejezetben leírtakra.

16.2.3. A sejtciklus egyes fázisai közti átrendeződés

Ahogy azt korábban említettük a sejtek sugárérzékenysége jelentős különbségeket mutat a sejtosztódás egyes fázisaiban. A G2 és az M fázisban lévő sejtek sugárérzékenyek, míg az S fázisú sejtek sugárrezisztensek. A G1 fázisban lévő sejtek rövid G1 fázis esetén sugárérzékenyek, míg hosszú G1 fázis esetén sugárrezisztensek. Ebből az következik, hogy a nagyon gyorsan, illetve a nagyon lassan osztódó sejtek sugárrezisztenciája jelentős. Előbbi esetben a sejtosztódás teljes időtartamán belül a sejtek jelentős időt töltenek el a sugárrezisztens S fázisban. Utóbbi esetben a sejtciklus idejének jelentős részét teszi ki a hosszú G1 fázis. Kézenfekvő dolog lenne, hogy úgy időzítsük a frakcionált sugárterápia során az egyes frakciók között eltelt időt, hogy a sejteket a sugárérzékeny fázisokban sugarazzuk be. A sugárterápia kezdetén a sejtciklus egyes fázisaiban véletlenszerűen oszlanak meg a sejtek. A besugárzás részben szinkronizálja a sejteket, mivel elsősorban a sugárérzékeny fázisban lévő sejtek pusztulnak el az első besugárzás hatására. Elméletileg arra is lehetőségünk lenne, hogy kemoterápiás szerekkel szinkronizáljuk a sejteket. A sugárterápiában alkalmazható módon a sejt-szinkronizációt azonban még mindezen ideig nem sikerült megvalósítani. Ennek az a magyarázata, hogy a daganatok összetétele a sugárterápia kezdetekor erősen heterogén, és így az egyes daganatsejtek sejtciklus ideje jelentősen különbözik.

16.2.4. A frakcionált sugárterápia időtartama alatt a normálszövetekben és a daganatokban bekövetkező fokozott repopuláció hatása

A frakcionált sugárterápia során alapvető jelentősége van a terápia időtartamának, mivel az időtartamtól függően mind a normál, mind pedig a daganatsejtekben beindulhat a fokozott repopuláció. Ezzel a kérdéskörrel, rendkívüli jelentősége miatt a későbbiekben részletesen foglalkozunk.

16.3. Az új, frakcionált sugárterápiás protokollok kialakítását alapvetően befolyásoló sugárbiológiai tényezők

A jelenleg alkalmazott hagyományos, frakcionált sugárterápiás protokollok túlnyomó többsége tapasztalati úton alakult ki. A legkülönbözőbb daganatok kezelése során az esetek túlnyomó többségében a napi rendszerességgel leadott, 2 Gy frakciódózisokat részesítik előnyben, míg a kezelés átlagos ideje, illetve a daganatra leadott összdózis a tumor lokalizációjától függ. Mind az összdózis, mind a frakciódózis, mind pedig a kezelési idő jelentősen befolyásolhatja a daganatsejtek, valamint a korai-, és a késői sugárzás okoz-

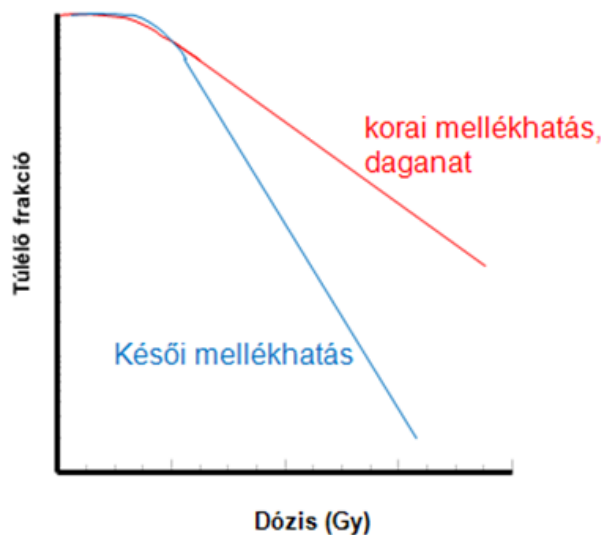
ta mellékhatások kialakításában szerepet játszó normál sejtek, szövetek válaszreakcióit, sorsát. A frakcionált sugárterápia során leadott összdózis lényegében hasonlóirányban módosítja a daganatsejtek és a normálszövetek sorsát. Minél nagyobb az összdózis, annál nagyobb mértékű lesz a daganatsejtek pusztulása, és annál gyakoribb, súlyosabb korai, illetve késői normálszöveti mellékhatásokkal kell számolnunk. Egészen másként viselkednek azonban a daganatsejtek és a normálszöveti mellékhatások kialakításában szerepet játszó sejtek, szövetek a frakciódózis és a terápia idejének a változásaira. A következőkben ezeket az utóbbi folyamatokat tekintjük át.

16.3.1. A frakciódózis hatása a normálszövetek és daganatok sugárválaszára

Az Ellis által kifejlesztett nominális standard dózis modelltől már említettük, hogy az úgynevezett sugárbiológiai háttére teljesen téves volt. A modell egyik kiindulási pontja az volt, hogy a normálszöveti reakciók a kötőszöveti vázválaszától függenek, és a kötőszöveti váza csont és az agy kivételével minden normálszövetben ugyanaz. Ez a kitétel alapvetően ellentmond a normálszövetek strukturális szerveződésének. Ma egyértelműen úgy gondoljuk, hogy mind a korai-, mind pedig a késői normálszöveti toxikus reakciók kialakulásának a háttérében az adott szövet klonogén őssejtjeinek a pusztulása áll. Állatkísérletes és klinikai vizsgálatok sokasága bizonyítja, hogy a korai mellékhatások, illetve a késői mellékhatások szempontjából érintett szövetek teljesen különböző módon reagálnak a frakcionált besugárzásra, illetve annak módosulásaira. Állatkísérletes rendszerekben gyakorlatilag az összes szervesetében tanulmányozták a frakcionált besugárzás hatását a mellékhatások gyakoriságára, súlyosságára vonatkozóan. A tanulmányok során az egyes szerveket, szöveteket különböző frakciódózisokkal sugarazták be és meghatározták azokat az izoeffektív összdózisokat, amelyek a különböző frakciódózisok esetén ugyanolyan mértékű károsodáshoz, funkcióvesztéshez vezetnek az adott szerv vonatkozásában. A tanulmányokban megfigyelhető volt, hogy a korai mellékhatások vonatkozásában a frakciódózis csökkentése csak minimális mértékben növelte az ugyanazon mértékű károsodás kialakításához szükséges izoeffektív összdózist. Ezzel szemben a késői mellékhatások vonatkozásában a frakciódózis csökkentés az izoeffektív összdózis meredek emelkedéséhez vezetett. Az állatkísérletes adatok egyértelműen bizonyítják, hogy a késői mellékhatások súlyosságát, gyakoriságát alapvetően befolyásolja a frakciódózis. A korai mellékhatások jóval kevésbé érzékenyek a frakciódózis változásaira.

Több olyan klinikai vizsgálat sorozat is volt, ahol megpróbálták a frakciódózisokat jelentősen emelni annak érdekében, hogy jobb tumor kontrollt próbáljanak elérni. A vizsgálatok során olyan, nagy frakciódózisú kezelési sémákat alkalmaztak, amely az NSD formulán alapuló számítások szerint a korai mellékhatások vonatkozásában egyenértékű volt a 2 Gy frakciódózisokkal végzett terápiával (a biológiailag izoeffektív dózisos számításával kapcsoltban a 12. és a 21. fejezetekre utalunk). Singh méhnyak tumorok

kezelés esetén arra a következtetésre jutott, hogy amint az várható volt, a hagyományos és a nagyobb frakciódózisokkal végzett terápia azonos gyakoriságú korai mellékhatásokat gerjesztett. A lokális tumor kontroll nem változott jelentős mértékben. Ezzel szemben a késői mellékhatások gyakorisága közel két és félszeresére nőtt, ha a 2 Gy frakciódózisok helyett 6 Gy dózisokat alkalmaztak. Gyakorlatilag hasonló eredményeket jelentettek Overgaard és munkatársai emlődaganatok esetében. A hagyományos 2 Gy frakciódózisokkal, illetve a nagyobb frakciódózisokkal végzett terápia esetén a korai mellékhatások (bőrgyulladás) ugyanolyan gyakorisággal jelentek meg. Ezzel szemben a nagy frakciódózisok esetén a késői mellékhatások gyakorisága több mint tízszeresére nőtt. Mi állhat a korai, illetve a késői normálszöveti toxikus sugár reakciók különböző frakciódózis iránti érzékenysége mögött?



16.1. ábra. Az ionizáló sugárzás dózis-hatás görbéjének fél-logaritmikus ábrázolása a sugárzás gerjesztette korai- és késői mellékhatások, valamint a daganatválasz szempontjából.

Ha összehasonlítjuk a korai, ill. a késői mellékhatások szempontjából fontos szövetek, sejtek túlélési görbéit, azt látjuk, hogy a késői mellékhatások szempontjából fontos szövetek túlélési görbéje sokkal kisebb dózisoknál kezd el görbülni, mint a korai mellékhatások szempontjából fontos szövetek esetében (16.1. ábra). Ez azt jelenti, hogy a késői mellékhatások szempontjából fontos szövetekben, sejtekben már viszonylag kis dózisok esetén is elérjük a dózis-hatás görbe kvadratikus szakaszát, ahol a hatás a dózis négyzetével lesz arányos. A fracionált sugárterápiában alkalmazott 2 Gy frakciódózis hatása is erre a kanyarodó szakaszra esik. Ennek következtében, ha a fracionált sugárterápia során, ha csak kis mértékben is eltérünk a 2 Gy frakciódózistól, akkor a hatásban jelentős különbségeket látunk. Ha a frakciódózist 2 Gy alá csökkentjük, akkor az jelentős

mértékben védi a késői mellékhatásokban érintett szöveteket. A frakciódózis 2 Gy fölé emeléseével szemben növeli a késői mellékhatások gyakoriságát. A korai mellékhatások esetében a 2 Gy körüli dózisok hatása még a dózis-hatás görbe kezdeti lineáris szakaszára esik, ahol a hatás a dózissal arányos. Így a frakciódózisok változása kevésbé fogja érinteni a korai mellékhatások gyakoriságát. A daganatokra vonatkozó dózis-hatás görbe igen hasonló a korai mellékhatások dózis-hatás görbéjéhez. Ennek következtében a daganat-sejtek válaszreakcióit is kevésbé érinti, ha a 2 Gy körüli dózistartományban a frakciódózsit megváltoztatjuk. Kivételt az jelent, ha az adott daganat α/β értéke alacsony.

A korai- és késői normálszöveti mellékhatások eltérő dózis-hatás görbéjéből következik, hogy a késői mellékhatások esetében már viszonylag kis dózisok esetén elérjük azt a pontot, ahol a lineáris-kvadratikus modell alapján az α és a β tényező 50-50 %-ban járul hozzá a sejtpusztuláshoz, vagy a funkcionális hatáshoz. Ezért a késői mellékhatások szempontjából fontos szövetek α/β értéke alacsony. A korai toxikus mellékhatások kialakításában szerepet játszó egészséges szövetek, valamint a daganatok α/β értéke általában magas, mivel esetükben csak viszonylag nagy dózisok esetén járul hozzá 50-50 %-ban a hatáshoz az α és a β tényező.

Azt, hogy pontosan mi áll a korai- és késői normálszöveti mellékhatások eltérő lefutású dózis-hatás válaszreakciója mögött, pontosan nem tudjuk. Elképzelhető magyarázatul szolgálhat az, hogy a korai mellékhatások főleg a gyorsan, a késői mellékhatások pedig a lassanproliferálószövetekben alakulnak ki. A lassú sejtosztódás esetén az szövetekben a sejtosztódás idejének jelentős részét a sugárrezisztens G1 fázisban töltik a sejtek. Elképzelhető, hogy ezért kis dózisok hatására jóval kevésbé pusztulnak a sejtek, mintha a sejtciklus sugárérzékeny fázisában lennének. Nagyobb dózisok esetén a különbség eltűnik a sugárérzékeny és a sugárrezisztens fázisban lévő sejtek között.

16.3.2. A terápia időtartamának hatása a normálszövetek és daganatok ionizáló sugárzás iránti válaszreakcióira

Az Ellis féle nominális standard dózis modell alapján a normálszövetek válaszreakciói a frakcionált sugárterápia időtartamának változtatásával befolyásolhatók. Ellis szerint a sugárterápia időtartama hasonló módon módosítja a korai és a késői mellékhatások kialakulását is. Az NSD formula szerint a terápia ideje nem befolyásolja a daganatok válaszreakcióit. Az NSD modell magyarázata alapján a normálszövetek homeosztatikus kontroll alatt állnak, amely hatására sejtvészteség esetén úgy reagálnak, hogy fokozott sebességgel próbálják meg pótolni az elpusztult sejteket. A daganatok esetében hiányzik a homeosztatikus kontroll. Az NSD modellben leírtak frakcionált sugárterápiában való alkalmazása oda vezetett, hogy a normálszövetek károsodásainak csökkentése érdekében növelték a terápia időtartamát, azt remélve, hogy a hosszabb terápiás időtartam csökkenti a mellékhatások gyakoriságát.

Az NSD formula alapján Overgaard és munkatársai egy négy hetes szünet közbeiktatásával 6 hétről 10 hétre növelték a frakcionált sugárterápia időtartamát gége karcinómás betegekben. A beiktatott szünet csökkentette a korai mellékhatások gyakoriságát, de nem változott a késői mellékhatások közé sorolt késői gége ödéma gyakorisága. Sajnos a terápia idejének növelése jelentős csökkenést okozott a lokális tumor kontrollban. A klinikai tapasztalatok arra utalnak, hogy fej-nyaki karcinómák kezelése esetén minden egyes hét, amellyel a frakcionált sugárterápia időtartamát meghosszabbítják 7-10 %-os veszteséget okoz a lokális tumor kontrollban.

Az NSD formula alapján Overgaard és munkatársai egy négy hetes szünet közbeiktatásával 6 hétről 10 hétre növelték a frakcionált sugárterápia időtartamát gége karcinómás betegekben. A beiktatott szünet csökkentette a korai mellékhatások gyakoriságát, de nem változott a késői mellékhatások közé sorolt késői gége ödéma gyakorisága. Sajnos a terápia idejének növelése jelentős csökkenést okozott a lokális tumor kontrollban. A klinikai tapasztalatok arra utalnak, hogy fej-nyaki karcinómák kezelése esetén minden egyes hét, amellyel a frakcionált sugárterápia időtartamát meghosszabbítják 7-10 %-os veszteséget okoz a lokális tumor kontrollban.

Többek között Suwinski és munkatársai is tanulmányozták, hogy milyen következménye lehet annak, ha a frakcionált sugárterápia során megnő a kezelési idő. Vizsgálataik során 868 gége, szájüregi, vagy pharynx tumoros beteget követtek retrospektív módon 1981 és 1987 között. Az átlagos kezelési idő 45 nap volt, amely alatt a betegek nagyjából 2,1 Gy-s frakciókban átlagosan 62,6 Gy összdózist kaptak. Eredményeik alapján 5 évvel a sugárterápia után a betegek mintegy 85 %-a élt még tumor mentesen, ha a kezelési idő 40-45 nap között volt. Amennyiben a kezelési idő 46-50 napra nyúlt el, akkor a túlélő betegek aránya több mint 10 %-al csökkent. Ötven napot meghaladó kezelési idő esetén már csak a betegek nagyjából 50 %-a érte meg tumor mentesen a kezelés utáni 5. évet. Számításaik alapján a hat napot meghaladó kezelési idő hosszabbodás esetén minden egyes további nap 1-2 %-al csökkentette a tumor kiújulás nélküli túlélés esélyét 5 évvel a kezelést követően.

Mivel magyarázhatjuk a meghosszabbított időtartamú frakcionált sugárterápiás kezelés negatíveredményeit, hogyan befolyásolja az úgynevezett „homeosztatisz kontroll” a korai-, illetve késői mellékhatásokban szerepet játszó szövetek válaszreakcióit, valamint a besugárzást túlélő tumor sejtek növekedését? A 11. fejezetben említettük, hogy mind a korai-, mind pedig a késő mellékhatások azért alakulnak ki, mert az érintett szövetekben elpusztulnak a klonogén őssejtek. Azt is említettük, hogy a tünetek megjelenési ideje nem az adott szövet, vagy őssejtjeinek sugárérzékenységtől, hanem az adott szövet terminálisan differenciálódott sejtjeinek a természetes élettartamától, a szövetre jellemző érési sor hosszától függ. Amennyiben egy szövetben jelentős mértékű sejtpusztulás következik be, de a szöveti rekonstrukcióhoz még megfelelő számban maradnak életben őssejtek, akkor a sérülésre adott válaszában az adott szövet minél hamarabb megpróbálja pótolni az elpusztult sejteket. Ezt a reakciót nevezhetjük homeosztatisz kontrollnak. A minél gyorsabb sejtpótlás érdekében az életben maradt őssejtek sejtciklus ideje és az

éresi sor időtartama megrövidül, egy felgyorsult, fokozott repopuláció alakul ki. Normál bőr esetében az őssejtek megkettőződési ideje átlagosan négy nap, ami nagyfokú sejtvesztést követően akár 1 napra is lerövidülhet. Az őssejtek sejtciklus ideje normál körülmények között a tüdőben, gerincvelőben, vagy a húgyhólyagban például 82; 144; és 200 nap, amely a nagyfokú sejtpusztulást követően megrövidülhet például akár 24; 11; illetve 9 napra. A sugárterápia szempontjából rendkívül fontos, hogy a bekövetkező sejtpusztulást követően mikor, mennyi idő múlva következik be az őssejtek sejtciklus idejének a lerövidülése, indul be a fokozott repopuláció. Ez az időtartam az imént említett bőr, tüdő, gerincvelő, vagy húgyhólyag esetében nagyjából 8; 120; 150, illetve 180 nap. A frakcionált sugárterápia időtartama átlagosan 5-6 hét. Ebből következik, hogy a normálszövetek egy részében, lényegében azon szövetekben, amelyek a korai mellékhatások kialakításában játszanak szerepet, a felgyorsult repopuláció még a sugárterápia időtartama alatt bekövetkezik. Ezzel szemben a fokozott repopuláció a sugárterápia időtartama alatt nem alakul ki a késői mellékhatások szempontjából fontos szövetekben. A felgyorsult repopuláció nyilvánvalóan elősegíti a szöveti regenerációt, a mellékhatások gyakoriságának a csökkentését. Ebből következik, hogy a korai mellékhatások gyakorisága, súlyossága csökkenthető a sugárterápia időtartamának növelésével, elnyújtásával. A késői mellékhatások szempontjából fontos szövetekben a felgyorsult repopuláció azonban sosem alakul ki a sugárterápia időtartama alatt, ezért a késői mellékhatások gyakorisága nem csökkenthető a sugárterápia időtartamának elnyújtásával. Fel szeretnénk hívni a figyelmet arra, hogy a sugárterápiás protokollok mindig a késői mellékhatások kialakulásának elfogadható szintjére vannak beállítva. Ennek oka az, hogy a korai mellékhatások általában reverzibilisek, meggyógyulnak, jelenlegi ismereteink szerint azonban a késői mellékhatások gyógyulása nem várható, azok igen gyakran az idővel fokozatosan progresszívok, súlyosbodnak.

Nem tartozik e fejezet témakörébe, de fel szeretnénk hívni a figyelmet arra, hogy a késői mellékhatások szempontjából fontos szövetekben kialakuló fokozott repopulációnak szerepe lehet abban, hogy mikor lehet egy korábban már sugárterápiával kezelt, de időközben kiújult tumort újratekezni frakcionált besugárással. Azt, hogy egy kiújult daganatot újratekezhetünk-e sugárterápiával úgy, hogy ezzel ne váltsunk ki rendkívül súlyos normálszöveti mellékhatásokat, nem könnyű eldönteni. Mindenképpen figyelembe kell vennünk azt, hogy vajon beindult-e már a késői mellékhatások kialakulásáért felelős szövetekben a fokozott repopuláció. Amennyiben igen, akkor a megrövidült sejtciklus idővel osztódó sejtek viszonylag jelentős időt töltenek el a sugárérzékeny G2 és M fázisokban, így az újra besugárásnak különösen súlyos következményei lesznek.

Az úgynevezett homeosztatisz szabályozás szempontjából az NSD formula legalább háromszorosan téved. Először is azzal számol, hogy a felgyorsult repopuláció rögtön a sugárterápia elején beindul a normálszövetekben. Láttuk, hogy a fokozott repopuláció szövettől függően mindig csak egy bizonyos idő elteltével kezdődik el. Másodsor, az NSD formula szerint a homeosztatisz kontroll azonos mértékben befolyásolja a korai-, és a késői mellékhatások szempontjából érintett szöveteket. Láttuk, hogy a fokozott re-

populáció a korai mellékhatásokban érintett szövetekben még a frakcionált sugárterápia időtartama alatt beindul, azonban a késői mellékhatások szempontjából fontos szövetekben csak jóval a terápia befejezését követően figyelhetjük meg. A homeosztatikus kontroll szempontjából az NSD formula legsúlyosabb tévedése az, hogy nem számol azzal, hogy a daganatsejtek gyakorlatilag ugyanúgy válaszolnak a sejtpusztulásra, mint a normál sejtek, szövetek. A sejtpusztulás a daganatos őssejtek sejtciklus idejének a megrövidülését is eredményezheti. Ennek következtében a daganatsejtek a frakcionált sugárterápia végén sokkal nagyobb sebességgel osztódhatnak, mint a terápia kezdete előtt, és ez azzal jár, hogy lényegesen nagyobb számú daganatsejtet kell elpusztítanunk annál, mint azt eredetileg terveztük. Ennek egyenes következménye a lokális tumor kontrollban bekövetkező veszteség.

16.4. Hogyan válaszoljunk a sugárterápia során a nem várt okokból beiktatott szünetekre?

Az előző fejezetben említettek alapján egy rendkívül fontos kérdést kell megválaszolnunk. Mi történjen akkor, ha a frakcionált sugárterápia során nem várt szüneteket kell beiktatnunk a terápiába? Klinikai adatok alapján ilyen szünet beiktatására viszonylag gyakran kerül sor mind a hazai, mind pedig a nemzetközi gyakorlatban. Elméletileg több lehetőséggel számolhatunk a terápia folytatását illetően. Az egyik lehetőség, hogy mintha mi sem történt volna, napi 2 Gy frakciódózisokkal tovább folytatjuk a terápiát. A fentebb leírtak alapján ezt a lehetőséget ki kell zárni, mivel a terápia idejének meghosszabbodása a lokális tumor kontrollban bekövetkező jelentős veszteséggel járhat. A második lehetőség az, hogy megpróbáljuk a frakcionált sugárterápia előre betervezett idejét, és az előre eltervezett összdózist megtartani, és ezt úgy érjük el, hogy megnöveljük a napi frakciódózisok nagyságát. Nyilvánvaló, hogy ezt a lehetőséget is ki kell zárni, mivel a jelen fejezetben leírtak alapján a frakciódózis megemelése a késői mellékhatások fokozott gyakoriságú kialakulásával jár. A harmadik lehetőség az, hogy a nem betervezett szünet miatt kieső frakciódózisokat hétféteken, illetve munkaszüneti napokon pótoljuk. Mivel jelenleg a frakcionált sugárterápia során általában hetente ötször sugarazzák be a beteget, ez nyilvánvalóan szombati és vasárnapi kezeléseket jelent. A brit sugárterápiás társaság munkabizottsága, amelyet a nem betervezett szünetek esetére való kezelési javaslatok kidolgozásával bíztak meg, egyértelműen azt a javaslatot tette, hogy a frakcionált sugárterápiás kezelést, nem várt kezelési szünetek esetén is, lehetőleg az előre eltervezett kezelési időtartam alatt, az eredetileg eltervezett frakciódózisokkal és összdózissal fejezzük be. Ezt a javaslatot egyértelműen az előbb vázolt harmadik választási lehetőséggel tudjuk betartani. Problémát az okozhat, ha a terápia végén iktatódik be a kezelési szünet, illetve a szünet túl hosszúnak bizonyul. Ekkor ugyanis előállhat az a lehetőség, hogy már nincs elegendő munkaszüneti nap a kieső frakciók pótlására. A

követendő stratégiát ebben az esetben a negyedik választási lehetőség adja, miszerint a hiányzó frakciókat napi több frakcióban végzett besugárzással pótoljuk. A következő, 17. fejezetben látni fogjuk, hogy naponta akár két, vagy három frakciót is leadhatunk a kezelés során. Napi több frakcióban végzett besugárzás esetén azonban mindig ügyelnünk kell arra, hogy lehetőleg legalább hat óra teljen el az egyes frakciók között. Amennyiben a gerincvelő is a sugármezőbe kerül a minimálisan 6 óra kötelezővé válik, de inkább 8 óra időkülönbség javasolt.

16.5. Hogyan végezzük a sugárterápiát más onkoterápiás modalitásokkal való kombinációban?

A fracionált sugárterápiát igen gyakran más onkoterápiás modalitásokkal, mint például a daganat műtéti eltávolítása és a kemoterápia együttesen alkalmazzuk. Nyilvánvaló, hogy mind a műtéti kezelés, mind pedig a kemoterápiás kezelés azzal jár, hogy a daganatban jelenlévő daganatsejtek számát csökkentjük. Ennek eredményeként a műtét után visszamaradó daganatsejtek, illetve a kemoterápiás kezelést túlélő daganatsejtek ugyanúgy reagálnak, mintha a sejtpusztulás a besugárzás miatt jött volna létre. Ez azt jelenti, hogy mind a sebészi daganat eltávolítás, mind pedig a kemoterápiás kezelés egy idő után ki fogja váltani a visszamaradó, túlélő daganatsejtek fokozott repopulációját. A fokozott repopuláció negatív terápiás következményeit úgy tudjuk elkerülni, ha a sebészi műtétet követően a fracionált sugárterápiát, a beteg állapotától függően a lehető legrövidebb időn belül elkezdjük. Természetesen ez fordított viszonylatban is igaz, amennyiben a sugárterápia megelőzi a műtétet, akkor is a beteg állapotától függően, a lehető legrövidebb idő teljen el a két, egymást követő terápiás modalitás között.

A sugár és a kemoterápia kombinációjának a vonatkozásában is lényegében ugyanezt tudjuk elmondani: amennyiben a két modalitás egymást követi, a lehető legrövidebb idő teljen el a kétfajta kezelés között. Ugyanakkor azt is meg kell említenünk, hogy a sugár- és kemoterápia kombinációja esetén a két modalitás egyidejű alkalmazásától várhatjuk a legkedvezőbb eredményt a daganatsejtek pusztulásának a vonatkozásában. Az együttes alkalmazással elkerülhetjük a korábban alkalmazott terápiás eljárás fokozott daganatsejt repopulációt kiváltó hatását, illetve számolhatunk az egyes kemoterápiás szerek sugárérzékenyítő hatásával is. Sajnos, a kemo- és sugárterápia együttes alkalmazását nem mindig teszi lehetővé az, hogy a kombinált kezelés esetén a nem kívánt toxikus mellékhatások gyakorisága, súlyossága is fokozódhat. A kombinált kemo-és sugárterápia vonatkozásában a 18. fejezetre hivatkozunk.

16.6. Összefoglalás

Az e fejezetben elmondottakat összefoglalva azt tartjuk kiemelendőnek, hogy a 2 Gy frakciódózis kismértékű változtatásai is jelentősen befolyásolják a sugárzás okozta késői mellékhatások gyakoriságát: a frakciódózis csökkentése lényegében védi a késői mellékhatásokban szerepet játszó szöveteket, míg a frakciódózis növelése fokozott késői mellékhatásfrekvenciával jár. A frakciódózis változtatása kevésbé befolyásolja a korai mellékhatásokban érintett szöveteket, illetve a daganatsejtek sugárreakcióit. Meg kell jegyeznünk, hogy a daganatsejtek vonatkozásában ez akkor igaz, ha a daganatsejtek α/β értéke magas.

A fracionált sugárterápia idejének megnyújtása csökkentheti a korai szövődemények gyakoriságát, de semmiképpen nem befolyásolja a késői mellékhatások kialakulását. A terápia idejének elnyújtása jelentősen csökkentheti a tumorkontrollt, főleg gyorsan osztódó daganatok esetében, ezért a fracionált sugárterápia időtartamának a megnyújtását el kell kerülnünk.

Irodalomjegyzék

- [1] Ellis F: Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis. *ClinRadiol.* 20:p1-7. 1969.
- [2] Gázsó L, Sáfrány G, Köteles Gy: Az ionizáló sugárzás biológiai hatásai. "Sugár-egészségtan" (szerk. Köteles György) *Medicina*, Budapest, p57-112. 2002.
- [3] Hall EJ: *Radiobiology for the radiologist* Fifth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (PA), 2000.
- [4] Hall EJ and Giaccia AJ: *Radiobiology for the Radiologist*. Sixth Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006.
- [5] Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG et al.: A modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. *ClinOncol.* 8:p297-307. 1996.
- [6] IAEA. *Radiationbiology: A handbook for teachers and students*. International Atomic Energy Agency, 2010. <http://www.iaea.org/books>
- [7] Joiner M, and van der Kogel A (editors): *Basic Clinical Radiobiology*. Arnold, London, England, 2009.
- [8] Kajanti ML, Magnus Strandqvist: 50th anniversary of his doctoral thesis. *ActaOncol.* 33:p735-738. 1994.
- [9] Nias AHW: *An Introduction to Radiobiology*. Second Edition. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England, 2000.
- [10] Overgaard M, Bentzen SM, Christensen JJ, and Hjoellund Madsen E: The value of the NSD formula in equation of acute and late radiation complications in normal tissue following 2 and 5 fractions per week in breast cancer patients treated with postmastectomy radiotherapy. *RadiotherOncol.* 9:p1-12. 1987.
- [11] Overgaard J, Hjelm-Hansen M, Johansen LV, and Andersen AP: Comparison of conventional and split course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of the larynx. *ActaOncol.* 27:p147-152. 1988.

- [12] Polgár Cs, Major T, Sáfrány G: Sugárterápia. „Az Onkológia Alapjai” (szerk. Kásler M), Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, p123-148. 2011.
- [13] Sáfrány G: A sugárbiológia alapjai. „Nukleáris Medicina” (szerk. Szilvási I), Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, p79-92. 2010.
- [14] Singh K: Two regimes with the same TDF but with differing morbidity used in the treatment of stage III carcinoma of the cervix. *The British Journal of Radiology* 51:p357-362. 1978.
- [15] Strandqvist M: Studien Über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen Bei Fraktionierung. Erfahrungen aus dem Radiumhemmet an 280 Haut- und Lippenkarzinomen. *ActaRadiolSuppl.* 55:p1-300. 1944.
- [16] Steel GG (editor): *Basic Clinical Radiobiology*. Third Edition. Arnold London, UK, 2002.
- [17] Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T, Wydmanski J, Tarnawski R, and Maciejewski B: Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys* 56:p399-412. 2003.

17. fejezet

Hyperfrakcionált, hypofrakcionált és gyorsított sugárterápia, és részecske sugárzások alkalmazása daganatos megbetegedések kezelésére

Sáfrány Géza és Lumniczky Katalin

A daganatos betegek jobb túlélési esélyeinek érdekében lehetőségünk van olyan frakcionált sugárterápiás protokollok kidolgozására, amelyekben figyelembe vesszük a daganatsejtek, és a normálszövetek sugárválasz reakcióiból nyert sugárbiológiai ismereteket. A sugárbiológiai ismeretek lehetővé teszik azt, hogy a frakcionált sugárterápiás protokollokat úgy módosítsuk, hogy a daganatsejtek fokozottan pusztuljanak a sugárhatásra, illetve a normálszövetek sérülése mérséklődjön.

Az előző fejezetben láttuk, hogy az összdózis változásai hasonlóan érintik a korai- és a késői normálszöveti toxikus reakciókat, valamint a tumor kontrollt. Ezzel szemben a frakciódózis 2 Gy alá való csökkentése enyhíti a késői mellékhatások kialakításában szerepet játszó normálszövetek károsodásait, míg a korai mellékhatások szempontjából érintett szövetek, valamint a daganatsejtek válaszreakciói, a sugárzás által kiváltott sejtpusztulás nem fog jelentősen változni. A frakciódózis csökkentésén és napi több besugárzáson alapuló, új terápiás modalitást hyperfrakcionált sugárterápiának nevezzük, célja a késői mellékhatások mérséklése. A hypofrakcionált sugárterápia során a frakciódózist a hagyományos 2 Gy fölé emeljük.

Az előző fejezetben arról is beszéltünk, hogy gyorsan osztódó daganatsejtek esetében a terápia idejének a lerövidítésével elkerülhetjük vagy mérsékelhetjük a daganatsejtek frakcionált sugárterápia alatti fokozott repopulációját. Azt a sugárterápiás modalitást, amelynek során a frakcionált sugárterápia idejét a hagyományos terápiához viszonyítva lecsökkentjük, gyorsított (*akcelerált, accelerated*) sugárterápiának nevezzük.

A 4. fejezetben foglalkoztunk a nagy lineáris energia transzfer (nagy LET) értékű részecske sugárzások fokozott biológiai hatásával. A részecske sugárzások egy része emellett, arra is alkalmas, hogy a sugárzást, és ezzel a sejtpusztító hatást jobban a daganatra fókuszáljuk, koncentráljuk.

Jelen fejezetben a sugárbiológiai alapokon kidolgozott foton, valamint a részecske sugárzások alkalmazásán alapuló sugárterápiás protokollokat foglaljuk röviden össze.

17.1. Módosított frakcionálási sémák alkalmazása a sugárterápiában

17.1.1. A hyperfrakcionált sugárterápia

Korábban már többször hivatkoztunk arra, hogy a frakcionált sugárterápiás protokollokat lényegében egy elfogadható szintű késői mellékhatás kockázatra állítják be. A hyperfrakcionált sugárterápia elsődleges célja a késői mellékhatások gyakoriságának mérséklése a frakciódózis csökkentése révén. Az elméleti hyperfrakcionált kezelés során ugyanazt az összdózist, ugyanannyi időtartam alatt adják le, mint a konvencionális sugárterápia során, de az egyes frakciókban leadott dózis kisebb lesz a hagyományos frakcionált sugárterápiában alkalmazott 2 Gy-nél. Ugyanazt az összdózist, ugyanannyi idő alatt nyilvánvalóan csak úgy tudjuk leadni, ha naponta több, általában kettő, de esetenként három besugárzást végzünk. A napi többszöri besugárzás esetén arra mindenképpen ügyelnünk kell, hogy a sugármezőbe kerülő normálszövetekben elegendő idő álljon rendelkezésre az egyes frakciók között, a sugárzás gerjesztette szubletális károsodások kijavítására. A hyperfrakcionált besugárzással természetesen csak magas α/β aránnyal rendelkező daganatokat kezelhetünk, mivel alacsony α/β értékű daganatok esetén nem csak a késői normálszövetek károsodása, hanem a daganatsejtek pusztulása is jelentősen mérséklődik. A hyperfrakcionált kezelés során a kisebb frakciódózisok hatására még az alacsony α/β értékű daganatokban is némileg kisebb lesz a sejtpusztulás ugyanakkora összdózis esetén, mint a hagyományos terápiánál, és ez ronthatja a tumor kontrollt. A hyperfrakcionált kezeléstől tehát azt várjuk, hogy a késői mellékhatások gyakorisága kisebb lesz, mint a hagyományos frakcionált sugárterápia esetén. A betegek számára azonban elfogadható volt a hagyományos terápia késői mellékhatás kockázata, így a hyperfrakcionált kezelés esetén az összdózist megemelhetjük olyan mértékben, hogy a késői károsodások kockázata megegyezzen a hagyományos frakcionált terápia esetében várt értékkel. Az összdózis megemelése nemcsak kompenzálni fogja a daganatsejtek kisebb frakciódózis miatti mérsékelt pusztulását, hanem még jobb tumor kontrollhoz is vezethet. A hyperfrakcionált kezelés során a korai mellékhatások gyakorisága várhatóan nem változik.

A hyperfrakcionált sugárterápia hatását több kontrollált klinikai vizsgálat során is tanulmányozták. Az EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 1992-ben publikált 22791. számú vizsgálata során a hyperfrakcionált és a ha-

gyománys kezelés kimenetelét hasonlították össze T2-T3 stádiumú oropharyngeális daganatok kezelésére. A hagyományos terápia során 7-8 hét alatt összesen 70 Gy-t szolgáltatott ki 35-40 frakcióban. A hyperfrakcionált kezelés esetén a betegek 80,5 Gy-t kaptak 70 frakcióban 7 hét alatt. Utóbbi kezelés során a betegek naponta kettő 1,15 Gy frakció dózissal végzett besugárzásban részesültek. A több európai sugárterápiás centrumban végzett vizsgálat sorozatba 1980-1987 között 356 beteget vontak be. Az adatok alapján nem láttak különbséget a késői mellékhatások gyakoriságában. A lokális tumor kontroll azonban szignifikánsan jobb volt a hyperfrakcionált kezelés (59 % lokálisan tünetmentes 5 év után) esetében, mint a hagyományos eljárásnál (40 % lokálisan tünetmentes 5 év után). Érdekes módon, ez a különbség csak a T3 stádiumú betegeknél volt megfigyelhető.

Az amerikai Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9003-as számú III. fázisú klinikai bevezetési eljárása során előrehaladott laphámsejtes fej-nyaki karcinómás betegekben a hyperfrakcionált, és két különböző gyorsított kezelési eljárás kimenetelét hasonlították össze a hagyományos frakcionált terápiával. A hagyományos eljárás során heti öt, 2 Gy-es frakcióval kezelték a betegeket 7 héten keresztül, összesen 70 Gy dózissal. A hyperfrakcionált kezelést is 7 hétig, hetente 5 napon át végezték, de naponta kétszer sugaraztak be 1,2 Gy frakció dózissal, az összdózis 81,6 Gy volt. A 2000-ben publikált adatok szerint a hyperfrakcionált terápiával kezelt betegekben szignifikánsan, mintegy 8 %-al jobb lokális tumor kontrollt észleltek, mint a hagyományos terápia esetében, míg a mellékhatások gyakorisága nem változott. Az 5 éves túlélési arány a hagyományos terápia esetén 30, míg a hyperfrakcionált eljárás esetében 37 % volt. Az utókövetés eredményeit Kanski és munkatársai 2009-ben közzölték, és arra a következtetésre jutottak, hogy az életminőséggel módosított túlélési adatok is egyértelműen jobbabbak voltak a hyperfrakcionált eljárás során.

17.1.2. A hypofrakcionált sugárterápia

A hypofrakcionált sugárterápia során a hagyományos 2 Gy frakció dózisokat megemelik. Az előző fejezetben említettük, hogy a frakció dózis emelése a késői mellékhatások kialakulásának a kockázatát jelentősen fokozza, ezért az esetleges nem betervezett szünetek miatt kieső frakciók pótlása a frakció dózisok megemelésével kifejezetten nem javasolt.

A hypofrakcionált sugárterápiának azonban abszolút indikációja lehet, ha a daganatok α/β értéke alacsony, vagyis hasonló a késői mellékhatásokban érdekelt normál-szövetekéhez. Az alacsony α/β értékű daganatok esetében a 2 Gy-nél nagyobb dózisok a daganatsejtek fokozott pusztulását fogják kiváltani. A hypofrakcionált sugárterápia alkalmazása terjed például prosztata tumorok esetében, de a hosszú távú konklúziók levonásával még várni kell.

Hypofrakcionált sugárterápia alkalmazható a daganatok palliatív kezelésére is. A palliatív kezelés során nem számítunk a teljes daganat tömeg elpusztítására, a daganatot csak kisebbiteni szeretnénk azért, hogy a beteg állapotát, életminőségét időlegesen javítsuk. Ez esetben a beteg teljes gyógyulására sajnos már nincs remény. A késői mel-

lékhatások a kezelést követő 90 napon túl, gyakran csak hónapok, évek múlva jelennek meg. Palliatív kezelés esetén sajnos a beteg nem fogja megélni a késői mellékhatások megjelenéséhez szükséges időtartamot.

Nem kizárt, hogy a konformális, illetve az intenzitás modulált sugárterápia alkalmazásával a normálszövetek sugárterhelését jelentősen csökkenteni tudjuk, így a hypofrakcionált sugárterápia jövőbeni terjedése várható.

Amennyiben hypofrakcionált sugárterápia alkalmazása mellett döntünk, mindenképpen javasolt a frakciódózis 3 Gy alatt tartása. Erősen javasolt a kezelés időtartamának, valamint az összdózisnak a csökkentése is.

17.1.3. Gyorsított sugárterápia

A gyorsított (accelerated) sugárterápia célja, hogy a terápia idejének lerövidítésével megátoljuk, csökkentjük a daganatsejtek repopulációját, ezzel növelve a lokális tumor kontrollt. Elméletileg a gyorsított sugárterápia során ugyanazt az összdózist, ugyanazokkal a frakciódózisokkal adjuk le, mint a konvencionális, frakcionált sugárterápia során, de sokkal rövidebb idő alatt. Ez napi több frakcióban végzett besugárzást jelent. Az elméleti gyorsított sugárterápia tiszta formájában azonban nem végezhető el, mivel a korai toxikus mellékhatások gyakoriságát túlzottan megnövelné, mert a korai mellékhatások kialakításában szerepet játszó normálszövetekben sem indul be a felgyorsult sejtosztódás a kezelés rövid időtartama miatt. A korai mellékhatások csökkentésére vagy szünetet kell beiktatni a gyorsított sugárterápia során, vagy az összdózist, esetleg a frakciódózist csökkenteni kell.

A gyorsított sugárterápia elméletileg nem befolyásolja a késői mellékhatások kialakulásának kockázatát, mivel a késői mellékhatások kialakításában szerepet játszó szövetekben amúgy sem indul be a felgyorsult repopuláció a terápia időtartama alatt, és a frakciódózis pedig nem változik a tiszta gyorsított protokoll során. Amennyiben a gyorsított frakcionált sugárterápiás protokollban a frakciódózist csökkentjük, akkor a késői mellékhatások előfordulása még csökkenhet is.

A korábban már említett EORTC, a 22851. számú ellenőrzött klinikai protokolljában 1985 és 1995 között tanulmányozta a gyorsított terápia hatásait fej-nyaki tumoros betegekben. A vizsgálat sorozatba 512 beteget vontak be, a fej-nyaki daganatok stádiuma T2-től T4-ig terjedt. A hagyományos protokoll során 7 hét alatt 35 frakcióban összesen 70 Gy-t adtak le. A gyorsított eljárás során az összdózist nem csökkentették, 72 Gy-t adtak le 45 frakcióban 5 hét alatt, a frakciódózis 1,6 Gy volt. Egy nap alatt 4-6 óra időkülönbséggel három besugárzást szolgáltattak ki és a terápia közepén kéthetes szünetet iktattak be. Utóbbi célja az volt, hogy ezzel csökkentésük a korai mellékhatások kialakításában szerepet játszó szövetekben a károsodásokat. A frakciódózis csökkentése miatt nem tartották kizártnak a késői mellékhatások gyakoriságának csökkenését. Amint a klinikai tapasztalatok mutatják, sajnos nem ez történt. A protokoll mintegy 13 %-al növelte a lokális tumor kontrollt, amely a hagyományos kezelési eljárás 46 %-ával szemben

a gyorsított protokollban 59 %-nak bizonyult. A gyorsított terápia során, mint ahogyan várható is volt, jelentős mértékben megnőtt a korai mellékhatások gyakorisága. Váratlanul azonban, jelentősen megnőtt a késői mellékhatások gyakorisága is, a hagyományos frakcionálás 4 %-ával szemben a gyorsított terápia esetén a betegek 14 %-ában mutattak ki súlyos késői, funkcionális károsodásokat, két betegben igen súlyos gerincvelői mielit is kialakult. Elképzelhető, hogy a rendkívül súlyos korai károsodások mentek át ún. következményes késői mellékhatásokba.

Horwich és munkatársai a gyorsított terápia alkalmazásának a lehetőségeit tanulmányozták lokális, invazív húgyhólyag daganatok kezelése során. A vizsgálatba 1988 és 1998 között 229 beteget vontak be. A hagyományos terápiás csoportban hetente ötször, napi egy alkalommal sugár-kezelték a betegeket 32 frakcióval, 64 Gy összdózissal, 45 nap alatt. A gyorsított kezelés során 26 nap alatt, 32 frakcióban 60,8 Gy összdózist kaptak a betegek. Ebben a csoportban napi 2 besugárzást végeztek 6 óra időkülönbséggel, az első frakcióban 1,8 Gy, a másodikban 2 Gy dózissal. Az első 12 frakció után 1 hét szünetet iktattak be. A gyorsított kezelések 44 %-ában, a hagyományos kezelések 26 %-ában láttak 2-es, vagy 3-as fokozatú korai bélreakciókat. A késői mellékhatások vonatkozásában nem találtak különbséget a két kezelési csoport között. Ugyanakkor, sajnos nem találtak szignifikáns különbséget a loko-regionális tumor kontrollban, vagy a betegek túlélésében sem.

A hyperfrakcionált sugárterápia ismertetésénél említettük, hogy az RTOG 9003-as számú, III. fázisú klinikai bevezetési eljárása során az előrehaladott laphám sejtjes fejnnyaki karcinómás betegekben nemcsak a hyperfrakcionált, hanem két különböző gyorsított kezelési eljárás kimenetelét is tanulmányozták. Az első gyorsított protokollban 6 héten keresztül kezelték a betegeket, összesen 42 frakcióban. Hetente 5 napon sugaraztak be, napi kettő, 1,6 Gy-es frakcióban. Az összdózis 67,2 Gy volt és 38,4 Gy leadása után kettő hét szünetet iktattak be a kezelés során, a korai mellékhatások szempontjából érintett szövetek regenerációjára. A második típusú gyorsított terápia során heti 5 alkalommal, kezdetben napi 1,8 Gy frakciódózissal végezték a besugárzást, majd az utolsó 12 kezelési napon, egy második frakcióban 1,5 Gy dózisú úgynevezett *boost* kezelést (tumorágy dózis kiemelés) is adtak. Fu és munkatársai 2000-ben publikált közleményükben még azt jelentették, hogy nemcsak a hyperfrakcionált, hanem a tumorágy dózis kiemeléssel kombinált gyorsított terápia esetében is szignifikánsan kedvezőbb loko-regionális tumor kontrollt találtak. Az időben megszakított gyorsított terápia (split course therapy) esetében a loko-regionális tumor kontroll megegyezett a hagyományos frakcionált sugárterápia kimenetelével. Egyik gyorsított terápia esetében sem figyelték meg a késői normálszöveti mellékhatások gyakoriságának a növekedését. Konski 2009-es közleményében viszont már azt közölte, hogy az életminőséggel módosított túlélési adatok mindkettő gyorsított terápia esetében megegyeztek a hagyományos frakcionált sugárterápia eredményeivel.

17.1.4. Folyamatos, hyperfrakcionált, gyorsított sugárterápia

Saunders, Dische és munkatársai kezdeményezték 1985-ben Nagy-Britanniában egy új típusú frakcionált sugárterápiás protokollt, a folyamatos, hyperfrakcionált, gyorsított sugárterápiás (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy, CHART) eljárást, ahol a hyperfrakcionált és a gyorsított terápia előnyeit próbálták meg egyesíteni. A CHART protokoll során tizenkét nap alatt folyamatosan, napi háromszori, összesen 36 frakcióban végezték a kezelést 1,5 Gy frakciódózissal, kezelési szünet beiktatása nélkül. Az egyes frakciók között a minimális időtartam hat óra, az összdózis 54 Gy volt. Az eljárást 11 sugárterápiás centrum részvételével 918 laphám karcinómás fej-nyaki tumoros betegen próbálták ki kontrollált klinikai eljárás keretében. Az első eredményeket Dische és munkatársai 1997-ben publikálták, a CHART protokollt a hagyományos frakcionált sugárterápia eredményeivel vetették össze. A hagyományos eljárás során a betegek 6 és fél hét alatt 33 frakcióban összesen 66 Gy sugárdózist kaptak. A CHART protokoll során kiszolgáltatót 54 Gy összdózis a konvencionális terápiával összehasonlítva alacsonynak számít, de mindössze tizenkét nap alatt adták le. Az alacsony frakciódózisok miatt azt várták, hogy a késői mellékhatások kockázata nem növekszik, és a rendkívül rövid idő alatt elvégzett terápia miatt a tumor sejtek fokozott proliferációja sem indul még be. A vizsgálat során megállapították, hogy a betegek átlagos túlélése, valamint a loko-regionális tumor kontroll azonos volt a CHART protokollban és a hagyományos frakcionált eljárás során, de T3 és T4 stádiumban lévő betegeknél a CHART egyértelműen hatásosabbnak bizonyult. Amint az várható volt, a korai mellékhatások gyakorisága emelkedett a CHART-ban, mivel a korai mellékhatások szempontjából fontos szövetek fokozott repopulációjára a rövid kezelési idő miatt nem volt idő. Az 1997-ben publikált eredmények szerint a késői mellékhatások gyakorisága némileg csökkent a CHART kezelt betegeknél. A csökkenés főleg a bőr telangiectázia viszonylatában volt szembeötlő. Saunders és munkatársai 2010-ben publikálták az eddigi utolsó eredményeket a CHART eljárással kapcsolatban. Megállapították, hogy 10 év elteltével a loko-regionális, kiújulásmentes túlélés, az átlagos túlélés, a tünetmentes túlélés és a betegség-specifikus túlélés nem különbözött a CHART (43 %; 26 %; 41 %; 56 %) és a hagyományos (50 %; 29 %; 46 %; 58 %) frakcionált sugárterápia között. A CHART protokollal kezelt betegeknél, kis mértékben ugyan, de szignifikánsan csökkent a késői mellékhatások gyakorisága. Elmondható, hogy az összdózis 66 Gy-ról 54 Gy-re való csökkentésének ellenére a lokális tumor kontroll és a túlélés is rendkívül hasonló volt a CHART és a hagyományos frakcionált séma vonatkozásában.

A CHART protokollt a fej-nyaki tumorok mellett nem-kis-sejtes tüdődaganatok terápiajára is alkalmazták. Saunders és munkatársai 1996-os és 1999-es közleménye alapján 563 nem-kis-sejtes tüdődaganattal rendelkező beteget kezeltek a CHART protokollal. A hagyományos kezelés során a betegek hetente ötször napi 2 Gy frakciódózist kaptak, először egy viszonylag nagyobb tüdőterefogatra, összesen 44 Gy dózisban. Ez a nagyobb terefogat a primer tumort és a regionális nyirokcsomókat is magába foglalta. Ezt kö-

vetően a betegek egy kisebb térfogatra, amely csak a primer tumort, illetve a már a daganat által érintett nyirokcsomókat foglalta magába még 8 frakciót kaptak, összesen 16 Gy összdózisban. Így a hagyományos terápia során kiszolgáltatott összdózis 42 nap alatt 60 Gy volt. A CHART protokoll során a betegeket 12 napon keresztül kezelték, beleértve a hétvégeket is. A betegek naponta 3 frakciót kaptak, 1,5 Gy frakciódózisban, amelyek között legalább 6 óra időintervallum telt el. A kezelés során először az imént már említett nagyobb térfogatot sugarazták be 25 frakcióban, 37,5 Gy-jel. Ezt követően még 11 frakcióban, összesen 16,5 Gy-t szolgáltatott ki a kisebb tumor térfogatra. Két évvel a CHART kezelés után a betegek 29 %-a még életben volt, szemben a hagyományos frakcionált terápiával kezelt betegcsoport 20 %-os megfelelő értékével. A korai mellékhatások vonatkozásában a CHART protokoll során közepes, vagy súlyos dysphagiát (nyelési nehezítettség) észleltek a betegek 49 %-ában, szemben a kontroll csoport 19 %-os értékével. A tünetek azonban 6 héten belül eltűntek. A késői mellékhatások közé tartozó fibrózist egyenlő mértékben, igen kis arányban észlelték mindkét protokoll esetén.

A CHART protokoll terápiás eredményeinek az esetleges további javítására 406 nem-kis-sejtes tüdődaganatos beteg esetében egy úgynevezett tovább fejlesztett változatot, a CHARTWEL (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend less; folyamatos hyperfrakcionált, gyorsított, hétvége nélküli) sémát alkalmazták. A CHARTWEL protokollban a CHART-hoz viszonyítva az összdózist 54 Gy-ről 60 Gy-re emelték, viszont elhagyták a hétvégi besugárzásokat. A CHARTWEL protokoll során a 60 Gy összdózist 2 és fél hét alatt 40 frakcióban adták le. A kontrollként alkalmazott hagyományos frakcionálási eljárás alatt a betegek 6 és fél hét alatt 33 frakcióban összesen 66 Gy-t kaptak 33 frakcióban.

Baumann és munkatársai 2011-ben publikált közleménye alapján azonban nem volt szignifikáns különbség a 2, 3 és 5 éves túlélés viszonylatában, amikor a CHARTWEL protokoll eredményeit a hagyományos frakcionált sugárterápia eredményeivel vetették össze (31 %; 22; és 11 % túlélés a CHARTWEL-ben, szemben a hagyományos séma 32 %; 18 % és 7 %-os túlélésével).

17.1.5. Gyorsított sugárterápia heti hat alkalommal, napi egy frakcióval végzett besugárzás esetén.

A gyorsított sugárterápia egy sajátos klinikai bevezetési eljárását szervezte meg a Nemzetközi Atomenergia Ügynökség (NAÜ) a fejlődő országokban. A kiindulási pont az volt, hogy a fejlődő országok nem rendelkeznek elegendő anyagi forrással ahhoz, hogy a fejlett sugárterápiás készülékeket megvásárolják, több helyen még csak a régi kobalt-60 sugárforrásokat használják sugárterápiára. Overgaard és munkatársai 2010-ben megjelent közleménye alapján a vizsgálatokat 1999 és 2004 között végezték 9 ázsiai, európai, dél-amerikai, afrikai és közép-keleti sugárterápiás centrumban. A kontrollált vizsgálatba 450 hagyományos és 458 gyorsított frakcionált kezelésben részesített fej-nyaki karcinó-

más beteget vontak be. A hagyományos protokollban a betegek hetente 5 alkalommal, összesen 33-35 frakcióban részesültek sugárterápiás kezelésben, a frakciódózis 2 Gy, az összdózis 66-70 Gy volt. A gyorsított protokoll lényegében ugyanez volt, azzal a különbséggel, hogy a betegeket hetente 6 alkalommal kezelték. Így az átlagos kezelési idő a hagyományos, kontroll csoportban 47, a gyorsított csoportban 40 nap volt. Az 5 éves loko-regionális tumor kontroll a hagyományos terápiával kezelt csoportban 30 %, míg a „gyorsított” csoportban 47 % volt. Súlyos, korai mucositist a kontroll betegek közül 22 esetben, míg a gyorsított terápia során 45 esetben figyeltek meg. Súlyos korai bőrreakciók 50 hagyományosan, és 87 gyorsítottan kezelt betegben jelentek meg. Nem találtak szignifikáns különbséget a késői mellékhatások gyakoriságában a két csoport között.

17.1.6. A módosított frakcionálási sémákkal végzett sugárterápiás kezelések eredményeinek összegzése

Bourhis és munkatársai egy metaanalízis segítségével próbálták meg 2006-ban összegezni az addig elvégzett hyperfrakcionált és gyorsított frakcionálási sémákkal végzett kezelések eredményeit. A legtöbb módosított frakcionált kezelést, laphám karcinómás fej-nyaki tumoros betegeken végezték. A klinikai vizsgálatokat három csoportba sorolták. Ezek: 1. hyperfrakcionált kezelések; 2. gyorsított kezelések; 3. gyorsított kezelések az összdózis csökkentésével.

A metanalízis során 15 klinikai vizsgálat eredményeit összegezték, a vizsgálatokba összesen 6515 beteg lett bevonva. A betegek túlnyomó többségének III-IV. stádiumban lévő daganata volt. Az összes tanulmány eredményét összegezve azt találták, hogy a módosított frakcionálási eljárások végkimenetele az 5 éves túlélést tekintve, szignifikánsan 3,4 %-al jobb volt, mint a hagyományos frakcionált sugárterápiáé. A betegek 5 éves túlélési kilátása a hyperfrakcionált kezelés során volt a legjobb, 8 %-al haladta meg a hagyományos frakcionált terápia 5 éves túlélési adatait. A gyorsított, illetve az összdózis csökkentés mellett gyorsított terápiaik esetében a szintén szignifikánsan jobb túlélés 2, illetve 1,7 %-al haladta meg a hagyományos terápiánál kapott értékeket. A módosított terápiaik előnye a loko-regionális tumor kontroll esetében is megnyilvánult, az összegezett 5 évre vonatkoztatott érték 6,4 %-al volt jobb, mint a hagyományos sémáé. A módosított frakcionált terápiaik a fiatalabb betegek esetében voltak eredményesebbek.

A metaanalízis szerint egyértelműen a hyperfrakcionált sugárterápiától várhatóak a legkedvezőbb eredmények.

17.2. Részecske sugárzások alkalmazása a sugárterápiában

A részecske sugárzások között megkülönböztetünk könnyű részecskéket (proton-, neutron-, α -sugárzás) és nehéz részecskéket (szén-, neon, szilícium-, és argon-ion). A nagy energiájú részecske sugárzások (hadron-terápia) sugárterápiában való alkalmazásának két jelentős előnye lehet: az egyik a fizikai dóziseloszlás nagy pontossága, a másik pedig a nagy lineáris energia transzfer értékű részecske sugárzások fokozott relatív biológiai hatása. A részecske sugárzások fizikai dóziseloszlásával kapcsolatban nagyrészt a 23. fejezetre hivatkozunk. A továbbiakban röviden összefoglaljuk a nagy lineáris energia transzfer (LET) értékkel rendelkező részecske sugárzások alkalmazásának az előnyeit, majd ismertetjük az egyes, jelenleg a sugárterápiában alkalmazott részecske sugárzásokat alkalmazó modalitásokat.

17.2.1. A nagy lineáris energia transzfer értékű sugárzások alkalmazásának sugárbiológiai előnyei

A 4. fejezetben említettük, hogy a nagy LET értékű sugárzások sejtpusztító hatása a lineáris energia transzfer érték függvényében jóval jelentősebb, mint a foto-elektromos sugárzásoké. Az egyes sugárzások biológiai hatásának jellemzésére a relatív biológiai hatás (RBE, relative biological effectiveness) fogalmát alkalmazzuk. Az RBE azt mondja meg, hogy egy adott sugárzás biológiai károsító, sejtpusztító hatása hányszorosa a 250 kV-os röntgensugárzásénak. Az RBE értéke függ a biológiai végponttól, adott esetben az alfa sugárzás RBE értéke meghaladhatja a 20-at is. Érdekes, hogy a nagy energiájú terápiás röntgensugárzás RBE értéke, ha minimálisan is, de kisebb a 250 kV-os röntgensugárzás biológiai hatásánál. A terápiás röntgensugárzás áthatoló képessége, illetve dóziseloszlása azonban lényegesen jobb. Tudnunk kell, hogy a nagy LET értékű sugárzások fokozott sejtpusztító hatása nemcsak daganatsejteken, hanem normálszövetekben is érvényesül. A 11. fejezetben említettük, hogy röntgensugárzás esetében az egy adott biológiai hatás eléréséhez szükséges izoeffektív dózisok nőnek, ha a frakciódózist csökkentjük. Az izoeffektív dózisok növekedése sokkal kifejezettebb a késői mellékhatások szempontjából fontos szövetek esetében, mint a korai mellékhatásokban szerepet játszó szövetekben. Így a frakciódózis csökkentésével csökkenthetjük a késői mellékhatások gyakoriságát. Ez, sajnos nem feltétlenül igaz a nagy LET értékű sugárzásokra. Például neutronsugárzás esetén a frakciódózis csökkentése jóval kevésbé növeli meg a leadható izoeffektív dózisokat, mint röntgensugárzás esetén, így a neutronsugárzás relatív biológiai hatása a frakciódózis csökkentésével nőni fog. Ugyan nem minden szövet, szerv és biológiai végpont esetében, de viszonylag gyakran az RBE értékek viszonylag magasabbak lehetnek a késői mellékhatásokban érintett szövetekben, mint a korai mellékhatások esetében. Ebből következik, hogy a nagy LET értékű részecske sugárzások terápiás al-

kalmazásánál mindig fokozott figyelmet kell fordítani a mellékhatások kialakulásának az esélyére. Milyen biológiai előnyei lehetnek a nagy LET értékű részecske sugárzások sugárterápiás alkalmazásának?

A 4. fejezetben említettük, hogy a foton-sugárzások jelentős mértékben közvetett módon, rövid életű szabadgyökökön keresztül károsítják a DNS-t. Ezzel szemben a nagy LET értékű sugárzásokra energiájuktól függően általában a közvetlen károsító hatás jellemző. A közvetett károsító hatás szabadgyökök élettartamának csökkentésével, szabadgyök-fogókkal, sugárvédő-szerekkel csökkenthető. Hypoxia jelenlétében a szabadgyökök élettartama csökken, ezért a hipoxiás daganatsejtek sugárrezisztensek lesznek (ld. 7. fejezet). A hypoxia nem befolyásolja a nagy LET értékű sugárzások közvetlen DNS károsító hatását, így hipoxiás daganatok eredményesebben kezelhetők nagy LET értékű sugárzásokkal.

Az 5. fejezetben említettük, hogy a sejtciklus egyes fázisaiban a sejtek sugárérzékenysége jelentősen különbözik foton-sugárzások alkalmazása esetén: sugárérzékenyek a G2 és M fázisban lévő sejtek, míg az S fázisban lévő sejtek sugárrezisztensek. A rövid G1 fázis általában sugárérzékeny, míg a hosszú G1 fázis jelentős részében a sejtek sugárrezisztensek. A nagy LET értékű sugárzások biológiai hatását nem, vagy csak jóval kevésbé befolyásolja a sejtek sejtciklusban elfoglalt helye. Emiatt a nagy LET értékű sugárzások hatásosabban alkalmazhatók a nagyon gyorsan osztódó daganatok kezelésére, ahol a sejtciklus idő jelentős részét a sugárrezisztens S fázis foglalja el, illetve a nagyon lassan osztódó daganatok terápiájára, ahol a sejtciklus idő nagy részét a G1 fázisban töltik a sejtek.

A különböző sejtek, szövetek és a daganatok sugárérzékenységében jelentős különbségeket figyelhetünk meg foton-sugárzások alkalmazása esetén. A nagy LET értékű részecske sugárzások sejtpusztító hatását jóval kevésbé befolyásolja a sejtek úgynevezett belső sugárérzékenysége. Ezért a nagy LET értékű sugárzások jóval eredményesebben alkalmazhatók sugárrezisztens daganatok kezelésére, mint a foton-sugárzások.

17.2.2. Neutronsugárzás alkalmazása daganatos megbetegedések kezelésére

A nagy LET értékű sugárzások közül először a neutronsugárzást alkalmazták daganatos megbetegedések kezelésére, mivel az első ciklotron megépítésével a neutronok voltak az első rendelkezésre álló nem-foton sugárzások. Az első ciklotront Ernest Lawrence fejlesztette ki 1930-32-ben. Felfedezéséért 1939-ben fizikai Nobel-díjat kapott. A ciklotronok leírását lásd a 23. fejezetben. Gyors neutronok előállítására jelenleg két eljárás létezik. Az első során ciklotronban protonokat gyorsítanak fel, majd berilliummal ütköztetik őket. A becsapódás következtében neutronok lökődnek ki az atommagból. A másik eljárás során deuteronokat gyorsítanak ciklotronban, és szintén berilliummal ütköztetik őket. A deuteron protonja elnyelődik a magban, a neutron némileg csökkent energiával folytatja

újtát. Mindkét esetben a berillium bórrá alakul. Meg kell még említenünk, hogy az urán, nukleáris reaktorokban történő bomlása során alacsony energiájú, lassú neutronok keletkeznek, amelyek szintén kivezethetők a reaktorból.

Az első neutronsugárzással végzett sugárterápiát a Lawrence-ről elnevezett kaliforniai Lawrence Berkeley laboratóriumban végezték. A neutronsugárzás sugárterápiába való bevezetésének egyetlen indoka az volt, hogy rendelkezésre állt, és sejtpusztító hatással rendelkezett. Ha visszaemlékszünk az 1. fejezetben leírtakra, a röntgensugárzást is lényegében ezzel az indokkal kezdték terápiára alkalmazni. Az 1930-as években gyakorlatilag semmit sem tudtak a neutronsugárzás biológiai hatásáról, természetesen fogalmuk sem volt a nagy LET értékű sugárzások fent ismertetett sugárbiológiájáról. Nem csoda, hogy a Berkeleyben végzett neutronterápiás kezelések katasztrofális normálszöveti mellékhatásokkal jártak. Újólaj csak megemlítenék, hogy a röntgensugárzással végzett kezdeti terápia eredményei, következményei sem voltak jobbak, illetve talán csak annyival, amennyivel a röntgensugárzás relatív biológiai hatása kisebb. A katasztrofális mellékhatások egyenes következménye a neutronterápia leállítása volt. A neutronokkal végzett sugárterápia újra kezdése a II. világháború után indult, amikor is a londoni Hammersmith Kórházban építettek egy ciklotront, nem kisebb személyiség, mint Louis Gray kezdeményezésére, aki már sugárbiológiai alapokon, hipoxiás fej-nyaki tumorok kezelésére javasolta a neutronterápiát. Sajnos a Hammersmith ciklotron kis teljesítménye miatt a keletkezett neutronok áthatoló képessége rendkívül alacsonynak bizonyult. Ezt követően az Egyesült Államokban, Európában és Japánban több nagyteljesítményű ciklotront is építettek, amelyek neutronsugárzásának az áthatoló képessége eléri a ma használatos nagyteljesítményű röntgen-gyorsítók penetrációs képességét. Ennek ellenére a neutronterápia elterjedtsége nem jelentős. Ma úgy gondoljuk, hogy neutronterápiát kizárólag a fentebb ismertetett sugárbiológiai alapokon szabad kezdeményezni. Így neutronsugárzással eredményesen kezelhetők lehetnek a hipoxiás tumorok, valamint a sugárrezisztens, lassan osztódó daganatok.

Jereczek-Fossa és munkatársai, valamint Orecchia és munkatársai összefoglalói alapján világszerte jelenleg 23 terápiás centrumban van lehetőség neutronterápiára. Az 1980-as évek végéig több III. fázisú klinikai bevezetési eljárás során tanulmányozták a neutronsugárzás alkalmazásának lehetőségeit a sugárterápiában. Az elért eredmények alapján főleg nyálmirigy- és prosztatata daganatok kezelésére javasolják a neutronterápiát. Emellett még neutronsugárzás használható az orr-melléküregek, csont- és lágyszöveti szarkómák eredményes kezelésére. A többi daganatfélése esetén nem láttak szignifikánsan kedvezőbb terápiás hatást a foton-terápiához viszonyítva. A neutronterápia esetében mindig oda kell figyelni azonban a késői mellékhatások jelentős kockázatára. Nem kizárt, hogy a mellékhatások jelentős kockázata abból adódik, hogy talán kettő kivételével a neutronterápiás centrumok nem korszerűek, nem megoldott a sugárnyaláb daganatra való pontos fókuszálása.

Prosztatata daganatok esetében Russel és munkatársai publikálták egy RTOC klinikai bevezetési eljárás eredményeit, ahol kevert neutron-foton sugárzás terápiás hatását

hasonlították össze hagyományos frakcionált foton-terápiával. A kevert neutron-foton sugárzás esetében, mind az 5 éves (85 %), mind pedig a 10 éves (70 %) loko-regionális tumor kontroll viszonylatában kedvező eredményeket láttak a foton-terápiához viszonyítva (62 és 58 %). Az átlagos 5 és 10 éves túlélés is jobbnak bizonyult (70 és 46 %, az 53 és 29 %-al szemben).

Austin-Seymour és munkatársai 241 prosztata karcinómás beteget kezeltek a Washington Egyetem ciklotronjával, amely a jelenleg rendelkezésre álló egyik legkorszerűbb készülék. Használata során lehetőség van különböző számítógép vezérelte kollimátorok alkalmazására és háromdimenziós tervezésre. Az eddig publikált adatok alapján a loko-regionális tumor kontroll jelentősen jobbnak bizonyult, mint a foton-terápia esetén és a mellékhatások gyakorisága sem volt jelentős.

17.2.3. A bór neutron befogásán alapuló sugárterápia

A bór neutron befogásán alapuló sugárterápia során, egy bór-tartalmú anyagot, alacsony energiájú neutronsugárzással kezelünk. Ebben az esetben alacsony energiája miatt a neutronnak nincs jelentős biológiai károsító hatása. Ha azonban a neutron kapcsolatba lép a bórral, akkor nagy LET értékű alfa-részecskék keletkeznek, amelyek szöveti áthatoló képessége igen kicsi, így biológiai károsító hatásukat csak felszabadulásuk közvetlen környezetében fejtik ki, nem károsítják a környező szöveteket. Ha a bór vegyületet célzottan bejuttatjuk a daganatsejtekbe, akkor az alacsony energiájú neutronsugárzással való kezelés után csak a daganatsejtek pusztulnak el. A problémát az okozza, hogy hogyan tudunk valamilyen vegyületet a daganatokba specifikusan bejuttatni. Jelen fejezetnek nem tárgya a bór neutron befogásán alapuló terápia részleteinek, illetve eredményeinek a tárgyalása, ezért csak azt említjük meg, hogy leggyakrabban agydaganatok kezelésére alkalmazzák.

17.2.4. Protonsugárzás alkalmazása a sugárterápiában

A részecske sugárzások közül jelenleg a leggyakrabban a protonsugárzást alkalmazzák a sugárterápiában. A protonterápia igen jelentős költségei ellenére, egyre nő a protont kiszolgáltató terápiás centrumok száma, amely jelenleg elérte a 39-et. Az egyik legújabb centrum a Cseh Köztársaságban, Prágában létesült. Európában még Franciaországban, Olaszországban, Németországban, Lengyelországban, Oroszországban, Svédországban, Svájcban és az Egyesült Királyságban található protonsugárzást alkalmazó terápiás centrumot. A protonsugárzással kezelt betegek száma jelenleg már meghaladja a százszázat.

A proton tömege eléri a neutron tömegét, ennek ellenére a röntgensugárzáshoz viszonyított relatív biológiai hatása nem jelentős, azt csak mintegy 10-15 %-al haladja meg. A protonsugárzás terápiás alkalmazásának alapját a rendkívül pontos dózis-kiszolgáltatás jelenti, mivel a protonsugárzás, energiájának többségét útja végén, az úgynevezett Bragg

csúcsban adja le. A továbbiakban, a 23. fejezetre hivatkozunk a proton sugárzás terápiás alkalmazásával kapcsolatban.

17.2.5. Nehéz ion sugárzások

A nehéz ion sugárzások közül jelenleg a szén-ionokat alkalmazzák a leggyakrabban, de lehetőség van hélium-, argon-, neon- és szilícium-ionok sugárterápiás alkalmazására is. Jelenleg négy nehéz ion kezelésre alkalmas sugárterápiás centrum létezik a világon. Közülük kettő Japánban, egy Németországban, és a legújabb, legmodernebb az olaszországi Paviában (Pádua). A paviai centrumban 2011 szeptemberében kezdték el a protonterápia alkalmazását, és 2012. november 13-án végezték az első kezelést szén nehéz ionnal.

A nehéz ionok rendkívül pontos fizikai dózis-kiszolgáltatása megközelíti a protonokét, energiájuk túlnyomó többségét útjuk végén, a Bragg csúcsban adják le. Emellett, a neutronokhoz hasonlóan nagy relatív biológiai hatással rendelkeznek. Úgy gondoljuk, hogy a nehéz ionokkal végzett sugárterápia igen ígéretes, de a kezelési eredményeket illetően a hosszú távú tapasztalatokra még várni kell.

17.3. Összefoglalás

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a hyperfracionált sugárterápiának, a gyorsított sugárterápiának, és az ún. folyamatos, hyperfracionált, gyorsított sugárterápiának is megvannak a maguk megfelelő terápiás alkalmazásai. A megfelelő terápiás modalitás kiválasztását elősegíthetik az úgynevezett prediktív vizsgálatok.

A hyperfracionált sugárterápia egyértelműen eredményes, mivel jelentősen csökkentette a késői mellékhatások kockázatát például fej-nyaki tumorok esetében.

Gyorsított terápiát az eddigi eredmények függvényében csak akkor javasolt végezni, ha bizonyított, hogy az adott daganaton belül nagyon gyors a daganatsejtek repopulációs képessége. A gyorsított terápia során mindig jelentős figyelmet kell fordítani arra, hogy a gerincvelő bekerül-e a sugármezőbe. Amennyiben a gerincvelőt is érinti a sugármező, akkor minimálisan hat-nyolc óra különbség javasolt a napi frakciók között.

A folyamatos, hyperfracionált, gyorsított (CHART) terápia egyértelműen kedvező kimenetelű fej-nyaki, és tüdő daganatok esetében.

Neutronterápiát csak megfelelő sugárbiológiai indokok alapján javasolt végezni.

A protonterápia alkalmazása nem sugárbiológiai-, hanem sugárfizikai alapokon nyugszik. A rendkívül pontos dózis-kiszolgáltatás előnye főleg kisméretű, specifikus lokalizációjú daganatok esetében megkérdőjelezhetetlen.

Nehéz-részecske sugárzások esetén mind a rendkívül pontos dózis-kiszolgáltatást, mind pedig a nagy lineáris energia transzfer érték miatti fokozott relatív biológiai hatás szerepet játszhat a várható kedvező terápiás eredményekben.

Irodalomjegyzék

- [1] Aneja S, Pratiwadi RR, and Yu BJ: Hypofractionated Radiation Therapy for Prostate Cancer: Risks and Potential Benefits in a Fiscally Conservative Health Care System. *Oncology*, 26:p512-518. 2012.
- [2] Austin-Seymour M, Caplan R, Russell K et al.: Impact of a multileaf collimator on treatment morbidity in localized carcinoma of the prostate. *Int. J. RadiatOncol-BiolPhys.* 30:p1065-1071. 1994.
- [3] Baumann M, Herrmann T, Koch R, Matthiessen W, Appold S, Wahlers B, Kepka L, Marschke G, Feltl D, Fietkau R, Budach V, Dunst J, Dziadziuszko R, Krause M, Zips D; CHARTWEL-Bronchus studygroup: Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *RadiotherOncol.* 100:p76-85. 2011.
- [4] Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maître A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet.* 368:p843-54. 2006.
- [5] Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M: A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *RadiotherOncol.* 44:p123-136. 1997.
- [6] Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK: A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 48:p7-16. 2000.
- [7] Gzásó L, Sáfrány G, Köteles G: Az ionizáló sugárzás biológiai hatásai. "Sugáregészségtan" (szerk. Köteles György) *Medicina*, Budapest, p57-112. 2002.

- [8] Jereczek-Fossa BA, Krengli M, Orecchia R: Particle beam radiotherapy for head and neck tumors: radiobiological basis and clinical experience. *Head Neck*. 28:750-60. 2006.
- [9] Hall EJ. *Radiobiology for the radiologist*. Fifth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (PA), 2000.
- [10] Hall EJ and Giaccia AJ: *Radiobiology for the Radiologist*. Sixth Edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006.
- [11] Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG et al.: A modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. *ClinOncol*. 8:p297-307. 1996.
- [12] Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, Gardani G, Van Den Bogaert W, Danczak S, Bolla M, et al.: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *RadiotherOncol*. 25:p231-241. 1992.
- [13] Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, Le Fur R, van den Weijngaert D, Bolla M, Bernier J, Lusinchi A, Stuschke M, Lopez-Torrecilla J, Begg AC, Pierart M, Collette L: Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *RadiotherOncol*. 44:p111-121. 1997.
- [14] Horwich A, Dearnaley D, Huddart R, Graham J, Bessell E, Mason M, Bliss .: A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. *RadiotherOncol*. 75:p34-43. 2005.
- [15] IAEA Radiation biology: A handbook for teachers and students. International Atomic Energy Agency, 2010. <http://www.iaea.org/books>
- [16] Joiner M, and van der Kogel A (editors): *Basic Clinical Radiobiology*. Arnold, London, England, 2009.
- [17] Konski AA, Winter K, Cole BF, Kian Ang K, and Fu KK: Quality-Adjusted Survival Analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 90-03: Phase III Randomized Study Comparing Altered Fractionation to Standard Fractionation Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck* 31:p207–212. 2009.
- [18] Laramore GE, Krall JM, Thomas FJ et al.: Fast neutron therapy for locally advanced prostate cancer. Final report of a Radiation Therapy Oncology Group randomized clinical trial. *Am. J. ClinOncol*. 16:p164-167. 1993.

- [19] Madas BG, Balásházy I, Farkas Á: A bór neutron befogásán alapuló sugárterápia hatékonysága az elpusztítandó áttétek méretének függvényében. *Sugárvédelem* III/1:p12-18. 2010.
- [20] Maucourt-Boulch D, Baron MH, Pommier P, Weber DC, Mizoe JE, Rochat J, Boissel JP, Balosso J, Tsujii H, Amsallem E: Rationale for carbon ion therapy in high-grade glioma based on a review and a meta-analysis of neutron beam trials. *CancerRadiother.* 14:p34-41. 2010.
- [21] Nias AHW: *An Introduction to Radiobiology*. Second Edition. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England, 2000.
- [22] Orecchia R, Zurlo A, Loasses A, Krenqli M, Tosi G, Zurrida S, Zucali P, Veronesi U: Particle beam therapy (hadrontherapy): basis for interest and clinical experience. *Eur. J. Cancer.* 34:p459-468. 1998.
- [23] Overgaard J, Mohanti BK, Begum N, Ali R, Agarwal JP, Kuddu M, Bhasker S, Tatsuzaki H, Grau C: Five versus six fractions of radiotherapy per week for squamous-cell carcinoma of the head and neck (IAEA-ACC study): a randomised, multicentre trial. *LancetOncol.* 11:p553-60. 2010.
- [24] Polgár Cs, Major T, Sáfrány G: *Sugárterápia. „Az Onkológia Alapjai”* (szerk. Kásler M). Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, p123-148. 2011.
- [25] Russell KJ, Laramore GE, Krall JM et al.: Eight years experience with neutron radiotherapy in the treatment of stages C and D prostate cancer: updated results of the RTOG 7704 randomized clinical trial. *Prostate* 11:p183-193. 1987.
- [26] Saunders MI, Dische S, Grosch EJ, Fermont DC, Ashford RF, Maher EJ, Makepeace AR: Experience with CHART. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 21:p871-878. 1991.
- [27] Saunders MI, Rojas A, Lyn BE, Pigott K, Powell M, Goodchild K, Hoskin PJ, Phillips H, Verma N: Experience with dose escalation using CHARTWEL (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy weekend less) in non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer.* 78:p1323-8. 1998.
- [28] Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Palmar M: Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *RadiotherOncol.* 52:p137-48. 1999.
- [29] Saunders MI, Rojas AM, Dische S: CHART Revisited: A Conservative Approach for Advanced Head and Neck Cancer. *J. ClinOncol* 20:p127-133. 2008.

- [30] Saunders MI, Rojas AM, Parmar MK, Dische S: CHART Trial Collaborators. Mature results of a randomized trial of accelerated hyperfractionated versus conventional radiotherapy in head-and-neck cancer. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 77:p3-8. 2010.
- [31] Sáfrány G: A sugárbiológia alapjai. „Nukleáris Medicina” (szerk. Szilvási I), Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, p79-92. 2010.
- [32] Steel GG (editor): *Basic Clinical Radiobiology*. Third Edition. Arnold, London, UK, 2002.
- [33] Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T, Wydmanski J, Tarnawski R and Maciejewski B: Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate loco regional control analysis in 868 patients. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 56:p399-412. 2003.

18. fejezet

Kombinált kemo- és sugárterápia sugárbiológiai hatása

Lumniczky Katalin és Sáfrány Géza

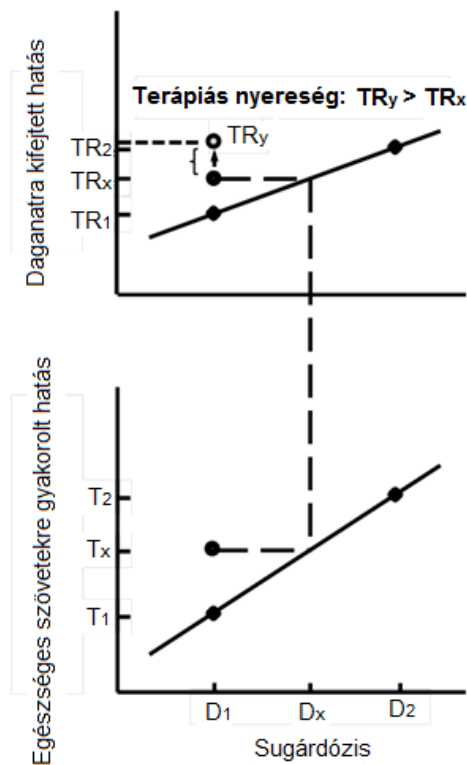
A daganatterápia 3 klasszikus formája a sebészi kezelés, a sugárterápia és a daganatellenes gyógyszerek alkalmazása, vagy más néven kemoterápia. Míg a különböző leukémiák esetében a kemoterápia képezi a kezelés alapját, amit csak bizonyos speciális esetekben kombinálnak sugárterápiával, addig a szolid daganatok esetében a kemoterápia önálló alkalmazása ritka és általában a sebészi és/vagy sugárkezeléssel kombinációban alkalmazzák. A sugárterápia önmagában is komplex változásokat okoz mind a daganatban, mind a környező egészséges szövetekben. A kemoterápiára adott szöveti válaszok, ha lehet még komplexebbek, és a kemoterápia hatékonyságának értékelésekor olyan, a sugárterápiára nem jellemző tényezőkkel is számolni kell, mint a szer eljuttatása a célszövetekhez, a gyógyszer metabolizációs kinetikája és az esetlegesen kialakuló rezisztencia a szerrel szemben. A kombinált kemoterápiás és radioterápiás kezelés során a fenti komplex hatások mellett figyelembe kell venni azokat a szöveti reakciókat is, amelyek specifikusan a sugárterápia és az alkalmazott kemoterápiás szer közötti kölcsönhatás következtében alakultak ki.

A kombinált kemo- és sugárterápia elsődleges és legfontosabb célja a **terápiás index** javítása. A terápiás index javulásáról akkor beszélünk, ha a kezelés eredményeképpen a daganat terápiára adott válasza javul, miközben az egészséges szövetekben kialakuló mellékhatások mértéke nem változik, vagy a daganat terápiára adott válasza nem romlik, miközben a toxikus mellékhatások mértéke csökken. A terápiás index számszerűsített értéke a **terápiás hányados** (therapeutic ratio – **TR**), ez mutatja meg az aktuális terápiás nyereséget. A TR értékeléséhez ismerni kell a **dózis-hatást módosító tényezőt** (dose modifying factor vagy **DMF**), amelyet a következőképpen lehet meghatározni:

DMF = azonos mértékű sejtpusztítás eléréséhez szükséges sugárdózis kemoterápia nélkül / sugárdózis kemoterápiával kombinációban .

A DMF alkalmazható a kombinált kemo- és sugárterápiáknak mind a daganatokra, mind az egészséges szövetekre kifejtett hatásainak becslésére.

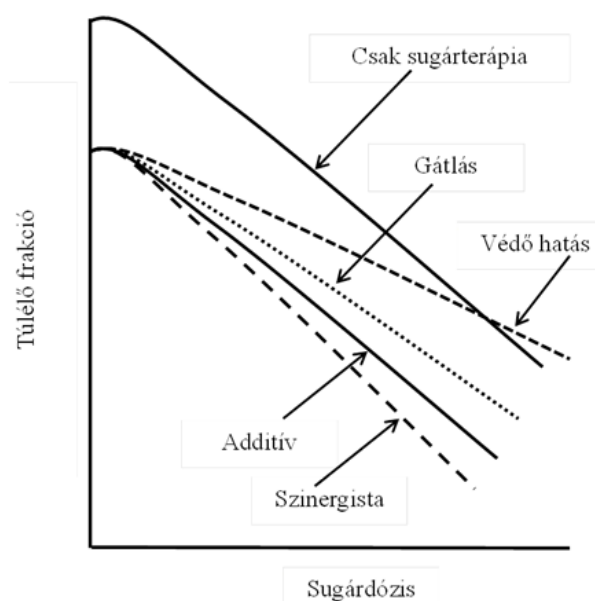
A TR relatív érték, amely a tumorra vonatkoztatott, illetve az egészséges szövetekre vonatkoztatott DMF-ek hányadosa. Ha a TR 1-nél nagyobb, ez arra utal, hogy a kombináció hatására a daganat kontroll szintjén mért relatív terápiás haszon nagyobb, mint az egészséges szövetekben kialakuló mellékhatások mértéke. Ha az érték 1-nél kisebb, ez azt jelenti, hogy a kombinációnak az egészséges szövetekre kifejtett toxikus hatása felülmúlja a daganat kontroll szintjén megmutatkozó nyereséget. A TR értékeket mind a korai, mind a késői mellékhatásokra meg kell határozni.



18.1. ábra. A terápiás nyereség értékelése a kombinált kemoterápiás és sugárterápiás eljárások alkalmazása során. A sugárdózis Gy-ben van kifejezve. Az egészséges szövetekre gyakorolt toxicitás súlyosságát konvencionálisan meghatározott egységfokokba sorolják. Hasonló módon értékelik a daganatszövetekre kifejtett terápiás hatást is.

Kísérletes körülmények között a kombinációs kezelés hatékonyságát a dózis-hatás görbék mutatják. A 18.1. ábra egy olyan elméleti szituációt ábrázol, ahol a terápiás index mértékét lehet értékelni. Ebből az ábrából az is kiderül, hogy a kombinált kezelés során kapott terápiás nyereséget el lehetett volna-e érni pusztán a sugárdózis növelésével. A felső koordináta rendszer a daganat sugárterápiára adott válaszát mutatja, míg az alsó koordináta rendszer a sugárterápia során kialakuló toxikus mellékhatások számszerűsített mértékét ábrázolja. Ha az alacsonyabb sugárdózist kombináljuk a kemoterápiával azt tapasztaljuk, hogy a kialakuló toxicitás egy, az alkalmazott két sugárdózis közötti intermedier dózis toxicitásának felel meg. Ennek az intermedier dózisonak a daganatra kifejtett elméletileg várható hatását a felső koordináta rendszerre vetítettük ki. Ha a daganat terápiára adott válasza jobb, mint az elméletileg várható érték, akkor a jelen kombináció esetében egy terápiás nyereségről beszélhetünk. Az itt bemutatott elméleti példából az is kiderül, hogy optimális kemoterápiás és sugárterápiás kombináció esetében a kombinált kezelés során a terápiás nyereség jobb, mint ami a magasabb sugárdózis hatásától várható. Természetesen a fenti példa abból a feltételezésből indul ki, hogy a kemoterápia pusztán a sugárterápia toxikus hatásait erősíti fel, ami a gyakorlatban nincs így, hiszen a kemoterápia szinte mindig nemcsak a már meglévő toxikus hatások súlyosságát befolyásolja, hanem új toxikus hatásokat is okozhat. A klinikai gyakorlatban a terápiás nyereségnek ilyen módon történő értékelése nem mindig lehetséges, főleg azért, mert a klinikai vizsgálatok során a vizsgálatban résztvevő betegek száma általában túl alacsony ahhoz, hogy a terápiás nyereség minél pontosabb kiértékeléséhez szükséges megfelelő méretű, a statisztikai értékeléshez is elegendő valamennyi kontroll csoportot létrehozzuk.

A kombinált kezelés alkalmazásakor több lehetséges hatás típus alakulhat ki. **Additív hatás**ról akkor beszélünk, ha a két terápiának a daganatra kifejtett hatása összeadódik. Ez abból látszik, hogy a kombinált kezelés dózis-hatás görbéje balra tolódik, de párhuzamosan fut a sugárterápia dózis-hatás görbéjével (18.2. ábra). A kombináció során az optimális a **szinergista hatás**, amikor a monoterápiák egymás hatásait felerősítik, és az eredő egy nagyobb fokú daganatpusztulás lesz, mint ami a két monoterápia együttes hatásából következne. Ilyenkor a dózis-hatás görbe nem csak balra tolódik, de meredekebb is lesz, mint a sugárterápia esetében. A kombináció szempontjából nemkívánatos hatások a **gátlás** és a **sugárvédő hatás**. Az előbbi esetében a kemoterápia hatására a daganat pusztulás jobb lesz, mint ami csak sugárterápiától várható, de elmarad az additív hatástól. A dózis-hatás görbe balra tolódik ugyan, de ellaposodik. A sugárvédő hatás esetében a kemoterápiás kezelés eredményeképpen a sugárterápia okozta daganatsejt pusztulás elmarad a csak sugárterápia során tapasztalttól.



18.2. ábra. Kemoterápia és sugárterápia kombinált alkalmazása során fellépő hatások.

Fontos szempont továbbá, hogy a kombináció adott esetben nemcsak a terápiás hatást, de a korai és/vagy késői mellékhatások súlyosságát is befolyásolhatja. Nem biztos viszont, hogy ugyanaz a kombinált hatás érvényesül a daganatban, illetve az egészséges szövetekben kialakuló toxicitásban. Ezért nagyon fontos, hogy a terápiás nyereség értékelésekor a kombinált kezelés során fellépő hatást külön értékeljük a daganatra és az egészséges szövetekben kialakuló korai és késői mellékhatásokra vonatkoztatva.

A fentieket figyelembe véve tehát a kemoterápiát úgy kell kombinálni a sugárterápiával, hogy minél jobb terápiás hányados elérése mellett a mellékhatások gyakorisága és súlyossága az elfogadható szinten belül maradjanak. Az egyik módja, ahogyan a terápiás hatás javulása mellett a toxicitás szintjét minimalizálhatjuk, az, ha a két kezelési módot időben egymástól elcsúsztatva alkalmazzuk. Attól függően, hogy a kemoterápiát a sugárterápiához képest időben mikor alkalmazzuk, beszélünk a sugárterápia előtt alkalmazott **indukciós vagy neo-adjuváns** kemoterápiáról, a sugárterápiával egyidőben alkalmazott **párhuzamos vagy konkommitens** kemoterápiáról, illetve a sugárkezelés utáni **adjuváns** kemoterápiáról. A daganat kontrollja szempontjából egyértelműen a párhuzamos, vagy konkurrens alkalmazási mód a legjobb a legtöbb kombináció esetében, de általában ez is jár a legsúlyosabb toxikus szövődeményekkel. A neo-adjuváns vagy az adjuváns alkalmazási mód esetében a toxikus mellékhatások általában csökkenthetőek.

A kombinált kezelés során több fajta együttműködési forma alakulhat ki a sugárterápia és a kemoterápia között, ami terápiás nyereséghez vezethet. Az egyik ilyen a **térbeli együttműködés**. Ez azt jelenti, hogy a két terápiás eljárás úgy egészíti ki egymást, hogy anatómiailag eltérő helyen lévő daganatszövetre hat. A szolid daganatoknál ez

klasszikusan azt jelenti, hogy míg a sugárterápia elsősorban a primer tumor elpusztítását célozza, addig a kemoterápia a távoli metasztázisokra hat elsődlegesen. Leukémiáknál ez a „munkamegosztás” úgy nyilvánul meg, hogy a kemoterápia a szisztémás betegségre hat, míg a sugárterápia olyan anatómiailag privilegizált helyen megbújó daganatsejtek elpusztítását célozza, ahova a kemoterápiás szerek nem vagy csak korlátozott mértékben jutnak el. Ilyen hely például a központi idegrendszer. Ennek a fajta együttműködésnek a maximalizálása céljából a kemoterápiát és a sugárterápiát egymás után kellene alkalmazni ahhoz, hogy a két terápiás eljárás toxikus mellékhatásai ne adódjanak össze. Fontos azonban tisztában lenni azzal, hogy pusztán a térbeli együttműködés esetében a két terápiás eljárás egymástól függetlenül hat, közöttük semmilyen fajta kölcsönhatás nem alakul ki, tehát a várható maximális hatás az additív hatás lesz.

Egy másik fajta együttműködés, ami a két terápiás eljárás között kialakulhat, és ami szintén nem feltételezi kölcsönhatás kialakulását a kemo- és sugárterápia között, az egymástól független **sejtpusztító hatás**. Ez azt jelenti, hogy a kemoterápia és a sugárterápia sejtpusztító hatásai összeadódnak, és még ha nem is mutatható ki szinergizmus közöttük, összességében nagyobb lesz a sejtpusztulás mértéke, mintha csak az egyik terápiás eljárást alkalmaztuk volna. Nem szabad figyelmen kívül hagyni azonban azt sem, hogy ezen együttműködés alapján nemcsak a daganatpusztító hatás, hanem az egészséges szövetekben kialakuló mellékhatások is összeadódnak. Ezért a kombináció tervezésekor olyan kemoterápiás szert kell választani, amelyiknek a toxicitási profilja minél kevésbé átfedő a sugárterápia toxicitási profiljával az adott sugármezőben. Ilyen esetekben már az additívnál kisebb hatás is terápiás nyereséggel járhat. Például, a tüdőt érintő sugárterápia egyik fő, akut toxikus mellékhatása a tüdőgyulladás. Ha az alkalmazott kemoterápia fő toxikus mellékhatásai a csontvelőt és/vagy a bélnyálkahártyát érintik, akkor a kombináció során fellépő akut mellékhatások változatosabbak lehetnek ugyan, de mivel a célszövetek nem átfedőek, egymás hatását nem súlyosbítják. Hasonlóan a térbeli kooperációhoz, a két terápiás eljárás egymás után történő alkalmazásával a toxicitás tovább mérsékelhető. Közvetetten a kemoterápia sejtpusztító hatása befolyásolhatja a daganat sugárérzékenységét azáltal, hogy hozzájárul a daganat térfogatának a csökkenéséhez, így a daganatban az oxigén eloszlása javul, csökken a hipoxiás sejtek aránya és gyorsabb lesz a reoxigenizáció.

18.1. A sugárterápia és kemoterápia között kialakuló kölcsönhatások molekuláris és celluláris alapjai

A kemoradioterápia során kialakuló szinergista hatás alapja, hogy a kemoterápia és sugárterápia celluláris és/vagy molekuláris kölcsönhatásba lépnek egymással, és így képesek egymás hatásait fokozni. Ennek a kölcsönhatásnak eredményeképpen általában módosul a sejtek túlélési görbéjének lefutása is, vagyis a kombinált terápia hatására a lineáris-kvadratikus modell α összetevője nő, és a túlélési görbe kezdeti szakasza meredekebb lesz.

18.1.1. Fokozott DNS károsodás és csökkent DNS hibajavítás (repair)

Mint tudjuk, a sugárterápia sejtpusztító hatásáért elsősorban a sejt DNS-ben bekövetkező lánctörések (főleg a kettős lánctörések) a felelősek. Hatékony DNS repair mechanizmus a letális DNS károsodások számát jelentősen csökkentheti, ami a daganatterápia szempontjából hátrányos, mert a sugárterápia hatásfokának csökkenését eredményezi. Több, széles körben használatos kemoterápiás szerről ismert, hogy csökkentik a sejt DNS hibajavító mechanizmusainak a hatékonyságát, ezzel közvetve fokozzák a sugárterápia sejtpusztító hatását. Ilyen kemoterápiás szerek a nukleozid analógok (fludarabin, gemcitabin), ciszplatin, bleomicin, doxorubicin, hidroxiurea. A javítás gátlása több módon is megvalósulhat. Egyes citosztatikumok gátolják a DNS hibajavításban résztvevő enzimek aktivitását. A fludarabin például beépül a DNS láncba és gátolja a DNS primáz, DNS ligáz és több DNS polimeráz aktivitását, ezáltal a sejt lényegesen kisebb hatékonysággal javítja ki a különböző kromozómatöréseket.

Bizonyos kemoterápiás szereknek, a sugárzáshoz hasonlóan szintén van közvetlen DNS károsító szerepük, főleg DNS adduktokat képeznek, illetve beékelődnek a DNS két lánc közé (pl. ciszplatin), vagy DNS lánctöréseket okoznak, ahol főleg az egyes lánctörések, ritkábban, (pl. a bleomicin esetében) kettős lánctörések a jellemzőek. A ciszplatin például képes közvetett módon fokozni a DNS-ben kialakuló kettős lánctörések számát. Ez úgy lehetséges, hogy a két DNS szál közé ékelődött ciszplatin a DNS lánc torzulását okozza, amit a sejt megpróbál kijavítani. Ha a DNS láncba épült ciszplatin egy, a sugárzás hatására kialakult egyes lánctörés közelében található, akkor a DNS javítás során gyakran az egyes lánctörés átalakul kettős lánctöréssé.

Megfigyelték, hogy a kemoterápiák által okozott DNS repair gátlása a frakcionált sugárterápia során még hatékonyabb, mint az egyszeri besugárzások esetében. A gond viszont az, hogy a kemoterápiás szereknek ez a javítás-gátló és DNS károsító hatása nem daganat-specifikus, hanem az egészséges szövetek osztódó sejtjeire is hat.

18.1.2. Sejt-ciklus szinkronizáció

Az ionizáló sugárzás és a kemoterápiás szerek döntő többsége sokkal toxikusabb az aktívan osztódó, mint a nyugalomban lévő, vagy csak ritkán osztódó sejtekre. A sejtciklus bizonyos fázisaiban levő sejtek sugárérzékenysége eltérő, így a sugárzás hatására azok a sejtek pusztulnak el leginkább, amelyek a besugárzás pillanatában éppen a sejtciklusnak egy sugárérzékeny stádiumában vannak. A citosztatikumoknak egy csoportja (gemcitabin, 5-fluoro-uracil, metotrexat, fludarabin) főleg az S stádiumban, vagyis a DNS szintézis fázisában lévő sejteket pusztítja el. Más szerek, mint pl. a Vinca alkaloidák a mitózis fázisban lévő sejteket pusztítják, gátolva az osztódási orsó kialakulását. Azok a kemoterápiás szerek, amelyeknek közvetlen DNS károsító, vagy a javítás-gátló hatásuk van (etopozid, ciszplatin, doxorubicin, alkiláló szerek), a sejtciklus bármelyik fázisában hathatnak, de a sejtekre nézve a toxikus hatás csak a sejtosztódás pillanatában nyilvánul meg.

Ez a sejtciklus-specifikus toxicitás azt eredményezi, hogy a kezelést túlélő sejtek egy idő után a sejtciklusnak ugyanabban a stádiumában lesznek, vagyis szinkronizálódnak. Ha a sugárterápiát úgy lehetne időzíteni, hogy egy ilyen szinkronizált sejtpopulációt éppen a sejtciklus egyik sugárérzékeny (pl. G2) fázisában érjen a sugárzás, ezzel jelentősen lehetne javítani a sugárterápia hatékonyságát. Mindazonáltal ez a kísérleti körülmények között működő mechanizmus a klinikai gyakorlatban igen nehezen kivitelezhető.

18.1.3. Sejtosztódás gátlása

Habár a legtöbb kemoterápiás szer és a sugárterápia között kialakuló kölcsönhatás pontos mechanizmusa nem ismert, nagy valószínűséggel a sejtosztódás gátlásának fontos szerep jut ebben a folyamatban. Erre több állatkísérletes adat is utal, ahol azt figyelték meg, hogy a kombinált sugár és kemoterápia alkalmazása során a daganatnak a terápia előtti szintre való növekedése hosszabb időt vett igénybe, mint a csak sugárterápia vagy csak kemoterápia alkalmazása esetében. Ha azonban a daganatnövekedés beindult, akkor annak kinetikája gyakorlatilag párhuzamos volt a többi kezelési csoportéval. Vagyis a kombináció egy késleltetést okozott a daganatnövekedés ütemében.

18.1.4. Fokozott apoptózis

A kemoterápiás szerek jelentős része a daganatsejteket apoptózissal pusztítja el. A sugárterápia során viszont az apoptózis lényegesen ritkábban fordul elő. Állatkísérletes adatok arra utaltak, hogy a sugárterápia fokozhatja bizonyos kemoterápiás szereknek apoptózist indukáló képességét. Milas és munkatársai gemcitabin és sugárterápia kombinációja esetében mutatták ki, hogy az egyszeri besugárzás megnövelte a gemcitabin apoptózist indukáló hatását. Hasonló eredményeket humán terápiás protokollok esetében viszont még nem tudtak igazolni.

18.1.5. Módosult repopuláció

A módosult repopuláció egy nem kívánatos kölcsönhatás a két terápiás eljárás között mind a daganatsejt pusztulás, mind az egészséges szövetekben fellépő akut toxicitás tekintetében. A daganatsejt pusztulás szempontjából azért nemkívánatos, mert egy hatékony indukciós kemoterápia jelentős mértékű daganatsejt pusztulást okozhat, ami azzal jár, hogy a túlélő sejtek tápanyag és oxigén ellátottsága javul, és ennek hatására a sejtek gyorsabban kezdenek osztódni, vagyis a daganat repopulációja felgyorsul. Ez egyértelműen csökkenti a sugárterápia hatékonyságát. A folyamat elkerülésének egyik módja, hogy a sugárterápia megelőzze a kemoterápiát, ami azért is logikus, mert a sugárterápia lényegesen nagyobb sejtpusztító hatással rendelkezik, mint a kemoterápia. Majd, az adjuváns terápiás protokollban olyan kemoterápiás szert kell választani, ami specifikusan, az aktívan osztódó sejtekre toxikus. Így a legvalószínűbb, hogy a daganatok osztódó sejtekkel való repopulációja lassítható. Sajnos azonban a repopuláció beindulása nem csak a daganat szövetben, hanem a környező egészséges szövetekben is beindul és ez a protokoll a környező egészséges szövetekben kialakuló akut toxicitást jelentős mértékben megnöveli.

18.2. A kombinált kemoterápia és sugárterápia mellékhatásai

Mivel a sugárterápia és a kemoterápia sejtpusztító mechanizmusa igen gyakran azonos vagy átfedő, ezért a kialakuló toxikus mellékhatások is összeadódnak, és összességében súlyosabbak lehetnek, mint a monoterápiák esetében.

18.2.1. Korai mellékhatások

A sugárterápia okozta korai mellékhatások főleg a folyamatosan megújuló sejtpopulációval rendelkező szövetekre jellemző. Mivel a sugárterápia jobban pusztítja az éretlen és aktívan osztódó sejteket, mint a differenciált, a szöveti funkció ellátásáért felelős sejteket, felborul az egyensúly a két sejttállomány között, az őssejt állomány hiánya miatt nem biztosított a differenciált sejtek utánpótlása. Amint már említettük, valamennyi kemoterápiás szer az aktívan osztódó sejtekre hat elsősorban, hasonlóan a sugárzáshoz, és így hozzájárulnak az egyensúly felbomlásához az érett és osztódó sejtek között. Ennek eredményeképpen a kombinált terápia hatására az akut mellékhatások súlyossága fokozódik.

A megnövekedett toxicitást úgy lehet csökkenteni, hogy a kemoterápiát és a sugárterápiát időben egymástól eltolva alkalmazzuk. Ez viszont csökkentheti a kombináció terápiás hatékonyságát, mivel a legtöbb kombináció esetében az optimális tumor kontroll eléréséhez a két terápiás modalitásnak párhuzamos, vagy időben egymáshoz nagyon

közeli alkalmazása javasolt. Mérsékelhetőek a mellékhatások a terápiás dózisok csökkentésével, illetve eltérő fracionálási sémák alkalmazásával is akkor, ha a módosított protokoll eredményeképpen a TR még mindig 1 feletti értékeket mutat.

18.2.2. Késői toxicitás

A késői mellékhatások bármelyik szövetben megjelenhetnek jellemzően hónapokkal-évekkel a sugárterápia befejezése után. A késői mellékhatásokat különösen azok a kemoterápiás szerek súlyosbíthatják, amelyek gátolják a DNS hibajavítást vagy csökkentik annak hatékonyságát. Ezen kívül, ha a sugármezőbe olyan szövetek kerülnek, amelyekre az alkalmazott kemoterápiás szer specifikusan toxikus, akkor a késői mellékhatások még inkább felerősödnek. Ilyen kemoterápiás szerek például a doxorubicin, ami a szívizomra, vagy a ciszplatin, ami a vesére toxikus. Amennyiben a daganat elhelyezkedése miatt az említett szervek is a sugármezőbe kerülnek, az ezekben kialakuló késői mellékhatások súlyossága fokozódhat.

A különböző klinikai vizsgálatok során külön értékeli a TR-t a korai és a késői mellékhatások tekintetében. Mivel a korai mellékhatások adott esetben súlyosak lehetnek és a beteg számára rendkívül megterhelőek, de megfelelő terápiás beavatkozásokkal a legtöbb esetben maradéktalanul gyógyulnak, ezért egy 1 alatti TR érték az akut toxicitás szempontjából nem feltétlenül indokolja a kombinált terápia elhagyását, ha a daganat kontroll szempontjából egyébként a kombináció egyértelműen hatásos. A késői mellékhatások tekintetében a mellékhatások természetéből adódóan a fenti érvelés nem alkalmazható.

18.3. A kombinált sugárterápia és kemoterápia klinikai vonatkozásai

Amint azt a fejezet első részében említettük, a kemoterápiát több módon lehet a sugárterápiával kombinálni. Az optimális kombináció minden esetben függ a daganat, illetve a sugármezőbe kerülő egészséges szövetek típusától, az alkalmazandó kemoterápiás szer hatásmechanizmusától és az elérni kívánt terápiás céloktól (gyógyító, palliatív kezelés, stb.).

A párhuzamos kemoterápia során a fracionált sugárterápiával egyidőben, a fracionálások között kapja a beteg a kemoterápiás kezelést is. Ezt a kezelési módot a szakirodalomban kemoradioterápiának is szokták nevezni. Ez a kombináció azon az elven alapul, hogy a párhuzamos adagolás során érvényesülnek a legjobban kemoterápia és a sugárterápia közötti kölcsönhatások, és az esetleges szinergista hatások ilyenkor a legerősebbek. A szinergizmus alapja lehet, hogy az egyik modalitás befolyásolja a sejtek intrinzik érzékenységét a másik modalitás iránt, vagy javítja a daganatsejtek oxigén el látottságát, növelve a sejtek terápia iránti érzékenységét. Párhuzamos adagolás esetében

a sugárterápia (ami általában a hatékonyabb terápiás eljárás) ideje nem tolódik ki, és a legkevésbé valószínű a daganatsejtek repopulációja a terápia alatt. A párhuzamos terápia hatalmas hátránya viszont, hogy fokozza az egészséges szövetekben kialakuló toxikus mellékhatások súlyosságát. Ezért törekedni kell arra, hogy az alkalmazott kemoterápiás szer ne elsősorban azokra az egészséges szövetekre legyen toxikus, amelyek a sugárterápia során a sugármezőbe kerültek.

A neo-adjuváns vagy indukciós kemoterápia során a kemoterápiás kezelés megelőzi a sugárterápiát. A cél az, hogy a kemoterápiával a daganat térfogatát csökkentésük, így a sugárterápia során csökkenthető a kezelési térfogat és növelhető a dózis. Másrészt, ezzel a protokollal a sugárterápia elkezdésének az ideje kitolódik, azonkívül nagyobb a valószínűsége, hogy a kemoterápia okozta sejtpusztulás hatására beindul a daganat repopulációja, ami csökkenti a sugárterápia hatékonyságát.

Az adjuváns kemoterápia során a kemoterápia a sugárterápiát követi. A cél a minél eredményesebb független sejtpusztítás elérése, mind a primer tumorban, mind az esetleges távoli metasztázisokban. A hátránya ennek a protokollnak, hogy a kemoterápia késleltetésével a metasztázisok térfogata nő, illetve megjelenhetnek a terápiára rezisztens sejtklonok. Azonkívül, a betegek általában rosszabbul tolerálják ezt a kombinációt.

Váltakozó sugár- és kemoterápia során a sugárterápiát a kemoterápiás kezelések szüneteiben alkalmazzák. Ez az eljárás azon az elven alapul, hogy így egyik eljárást sem kell késleltetni, és mégis időben el lehet őket egymástól különíteni, javítva ezáltal az egészséges szövetek toleranciáját.

Ahhoz, hogy a kombinált kezelésnek az eredményességét a klinikai gyakorlatban megállapíthassuk, jól tervezett klinikai vizsgálatok elvégzése szükséges. Gyakran a kombinált kezelés valós hatékonyságának a megállapítása azért nehéz, mert az eredmények viszonylag kis betegszámú, nem randomizált vizsgálatból származnak, ahol a kontroll csoport retrospektív vizsgálatokból származó, csak műtéti, vagy csak sugárterápiával kezelt betegekből állt. A kombinált kezelések során a vizsgálat már eleve szelektált betegcsoporton zajlik, hiszen csak azokat a betegeket választják be a vizsgálatba, akiknek az általános állapota lehetővé teszi, hogy a megterhelőbb kombinált sugár és kemoterápiát tolerálják. Egy ilyen betegcsoportot értelemszerűen nem lehet összehasonlítani egy csak sugárterápiában részesített, nem szelektált betegcsoporttal, mert ez mesterségesen jobb hatékonyságúnak tüntetné fel a kombinált kezelést. A daganatok stádiumba sorolása a diagnosztikai eljárások korszerűsödésével változott és a modern képalkotó, illetve molekuláris diagnosztikai tesztek sokkal pontosabb stádium besorolást tesznek lehetővé, mint amire mód volt ezen eljárások nélkül. Így történelmi kontrollok használata esetében az azonos stádiumba sorolt betegek lehet, hogy a mai diagnosztikai módszerek mellett más stádiumba és így más rizikócsoportba is lennének sorolva. Korrekt terápiás hatékonyságot csak azonos nyomon követési idővel lehet megállapítani. A történelmi kontrollok esetében a nyomon követési idő sokkal hosszabb, mint az aktuális vizsgálat esetében, és így a hosszú távú mellékhatások nagyobb valószínűséggel válnak nyilvánvalókká. Nagyon fontos a klinikai vizsgálatban résztvevő betegek száma is, hiszen ahhoz, hogy egy

15 %-os javulást tudjunk kimutatni a terápiás hatékonyságban 90 %-os konfidenciával, minimum 300-400 beteget kell bevonni a vizsgálatba. Ezért nagyon sok vizsgálat nem tud statisztikailag értékelhető következtetéseket levonni a terápia hatékonyságát illetően, pusztán a kezelés toxicitását és megvalósíthatóságát értékeli.

A továbbiakban néhány daganattípus esetében, a teljesség igénye nélkül szemléltetésekként röviden ismertetjük az alkalmazott kombinált kemoterápia és sugárterápia alapelveit és a kombináció tervezésekor figyelembe vett szempontokat.

18.3.1. Méhnyakrák

Az előrehaladott stádiumú vagy metasztatikus méhnyakrák elsődleges kezelése a műtét és/vagy sugárterápia, a korábbi klinikai vizsgálatok nem igazán mutattak ki pozitív hatást, ha a sugárterápiát kemoterápiával kombinálták. A közelmúltban 3, egymástól függetlenül publikált klinikai vizsgálat is azt mutatta, hogy előrehaladott méhnyakrák párhuzamos kezelése sugárterápiával és ciszplatinnal egyértelműen javította mind a daganatmentes, mind a teljes túlélést. A vizsgálatok arra utalnak, hogy a sugárterápiával párhuzamosan adott ciszplatin fokozta a daganatsejtek sugárérzékenységét, azáltal, hogy gátolta a hatékony DNS hibajavítást. Az indukciós, vagy neo-adjuváns ciszplatin kezelésnek nem volt ilyen pozitív hatása. Kevésbé meggyőző vizsgálatok utalnak arra is, hogy ha a ciszplatint gemcitabinnal is kombinálták, a terápiás eredmények tovább javultak.

18.3.2. Agytumor

A gliomák különböző formái a felnőttkori agytumороk több, mint 60 %-át teszik ki és igen rossz prognózisú daganatok. A hagyományos sebészi ellátás és a sugárterápia hatékonyságát mind a párhuzamos, mind az adjuváns módon történt temozolomid (TMZ) kezelés jelentősen javította. A TMZ egy alkiláló ágens, amely egy metil csoportot kapcsol a DNS lánc guanin bázisához, ezzel DNS lánc keresztkötések alakulhatnak ki, amelyek destabilizálják azt és lánctörésekhez is vezethetnek. A TMZ által okozott DNS károsodások javítását az O⁶-metilguanin-DNS metil transzferáz (MGMT) végzi. Az MGMT enzim aktivitásának génszintű szabályozása epigenetikai mechanizmusok (DNS szekvencia változásával nem járó örökletes genetikai elváltozások) révén történik. A gén promoter (génátíródást szabályozó) régiójának a hipermetilációja a génátíródást gátolja, ezáltal az enzim működése is gátolt. Így a TMZ kezelésre azok a betegek reagálnak a legjobban, akiknél az MGMT gén promotere hipermetilált és így az enzim aktivitása alacsony. A magas MGMT enzim aktivitással rendelkező betegek általában lényegesen rosszabbul reagálnak a TMZ kezelésre. Az összefüggés az MGMT promoter metilációja és a TMZ kezelés iránti érzékenység között olyan erős, hogy az MGMT promoter metilációs állapota prediktív markerként szolgálhat a TMZ kezelésre adott válasz becslésére.

A TMZ-nek sugárterápiával való kombinációját az is elősegíti, hogy a TMZ önmagában is egy enyhe toxikus mellékhatásokkal rendelkező vegyület, és a kombináció gya-

korlatilag nem fokozza a csak sugárterápia következtében kialakuló mellékhatásokat sem párhuzamos, sem adjuváns adagolás esetén. A leggyakoribb központi idegrendszeren kívüli mellékhatások az émelygés, hányás, bőrpír, székrekedés, ízületi fájdalmak, illetve a csontvelő funkció egy enyhe-közepes, és nem kumulatív gátlása, ami főleg átmeneti leukopéniában és trombocitopéniában nyilvánul meg. A TMZ adagolás nem befolyásolta negatívan a beteg életminőségét sem.

A sugárterápia TMZ kezeléssel való kombinációjának klinikai hatásosságáról több fázis III klinikai vizsgálat eredménye is rendelkezésre áll. Egy 2012-es összefoglaló közleményben Rock és munkatársai ezeket a vizsgálati eredményeket összesítették, egyértelműen arra következtetésre jutva, hogy a kombináció mind a teljes túlélést, mind a 2 éves túlélést szignifikánsan javította a csak sugárterápiával kezelt betegekhez képest. Kimutatták, hogy a teljes túlélés 8,8 hónapról 13,4 hónapra növekedett, míg a 2 éves túlélés 4,7 %-ról 21,2 %-ra nőtt. Stupp és munkatársai megnövekedett 5 éves túlélésről is beszámoltak, ami a csak sugárterápiával kezelt betegek körében 1,9 % volt, míg a TMZ és sugárterápia kombinációjában ez 9,8 %-ra emelkedett. Mindazonáltal, az 5 éves túlélés szignifikáns növekedése nem általános tapasztalat. A kombináció eredményessége közötti eltéréseket a különböző klinikai vizsgálatokban elsősorban az okozza, hogy a vizsgálatba bekerülő betegeket nem azonos kritériumok alapján választották ki, ami az általános állapotukat, illetve a daganatok stádiumát illeti. Mindezen variációk ellenére valamennyi vizsgálat egyértelműen kimutatta a kombinált kezelés előnyét a csak sugárterápiához képest.

Amint arról Yin és munkatársai egy 2013-as összefoglaló közleményben beszámoltak, egyéb kemoterápiás szerekek sugárterápiával és/vagy TMZ-vel való kombinációja nem tudta egyértelműen bizonyítani, hogy a sugárterápia és TMZ kombinációnál hatékonyabbak. Az újonnan diagnosztizált glioblastómák esetében sem a BCNU (carmustin) és ciszplatin sugárterápiával való kombinációja, sem animustin-ciszplatin-TMZ kombináció, sem a nimustin-prokarbazin kombináció nem tudta felülmúlni a TMZ-sugárterápia kombinációt. Mivel a gliomák egy jelentős százalékában kimutatható bizonyos jellegzetes jelátviteli útvonalak aktivációja, mint például az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR), a vaszkuláris endotéliális növekedési faktor (VEGF), illetve a vérlemezke eredetű növekedési faktor receptor (PDGFR) által mediált jelátviteli útvonalaké, olyan célzott terápiák alkalmazásával is próbálkoznak, amelyek ezeket a jelátviteli útvonalakat specifikusan gátolják. Az eddigi eredmények alapján a VEGF elleni monoklonális antitest, a bevacizumab alkalmazása TMZ-vel és sugárterápiával kombinációban nem tudta javítani a TMZ és sugárterápia hatékonyságát. Hasonló eredményre jutottak, amikor az EGFR receptor elleni monoklonális antitestet (nimotuzumab) kombinálták TMZ-vel és sugárterápiával. Mindazonáltal, ebben az esetben egy, még statisztikai megerősítésre váró eredmény szerint a kombináció azokban a betegekben működött jobban, akiknek hipometilált MGMT promoterük volt, vagyis a TMZ kezeléssel szemben rezisztensebbek voltak.

18.3.3. Fej-nyaki daganatok

Az előrehaladott laphámsejtes fej-nyaki daganatok epidemiológiai szempontból alapvetően két csoportba sorolhatók: a dohányzással és alkoholfogyasztással összefüggésbe hozható, illetve a humán papillomavírus (HPV) fertőzéssel összefüggésbe hozható daganatok. A két epidemiológiai csoport prognózisa és terápiára adott válasza is eltérő, a HPV pozitív fej-nyak tumoros betegek prognózisa és a kombinált terápiára adott válasza ugyanis lényegesen kedvezőbb, mint a HPV negatív betegeké.

A fej-nyaki daganatok kezelésében a sebészet, sugár és kemoterápia alkalmazása jön szóba. Ezeknél a daganat típusoknál a sugárterápia során kialakuló akut toxikus mellékhatások különösen nagy gondot jelentenek. A megnövekedett toxicitás azzal magyarázható, hogy a daganat környezetében lévő egészséges szövetek jelentős része olyan sejtekből áll, amelyeknek magas az osztódási rátájuk és így fokozottan sugárérzékenyek. Habár a sugárterápiának monoterápiában való alkalmazására is van példa, a fej-nyaki daganatokban a kombinált kemo és sugárterápia alkalmazása a legelterjedtebb. Ezért ezeknél a tumoroknál a kombinált kezelés során a TR akut toxicitásra való kiértékelése különösen fontos, annak eldöntésére, hogy a daganat kontrollban és a túlélésben mért terápiás nyereség felülmúlja-e a megnövekedett akut toxicitást.

A kemoterápiát általában a sugárterápiával párhuzamosan alkalmazzák a fej-nyaki daganatok kezelésére és a leginkább bevált kemoterápiás szer a ciszplatin. Ciszplatin és 5-fluoro-uracil (5-FU) sugárterápiával kombinált adagolásáról is vannak vizsgálatok, de az eredmények nem jobbak, mint a csak ciszplatin adagolásakor kapott eredmények. Ha a ciszplatint egy másik platina-származékkal, a karboplatinval helyettesítették, a mellékhatások mérsékelten csökkentek ugyan, de a terápiás eredmények elmaradtak a ciszplatinnál regisztráltaktól. Újabban csökkentett dózisu, illetve rövidebb ideig alkalmazott ciszplatin terápiás hatásait vizsgálják és az első eredmények azt mutatják, hogy a módosított ciszplatin adagolás a standard adagoláshoz hasonló eredményeket mutat. A taxánok adagolását is vizsgálták azoknál a betegeknél, akiket ciszplatinnal nem lehet kezelni. A rendelkezésre álló fázis II vizsgálatok eredményei a daganatkontroll és túlélés szempontjából biztatóak, de a toxicitás szempontjából ellentmondóak, és a fázis III vizsgálatok még hiányosak.

Az indukciós kemoterápiát szintén alkalmazzák, habár a protokoll előnyei a különböző klinikai vizsgálatok alapján nem egyöntetűen meggyőzőek. Ilyenkor a taxánokat (docetaxel, paclitaxel) kombinálják ciszplatin/5-FU-val és sugárterápiával. Az indukciós kemoterápia különösen a daganat távoli szóródásának csökkentésére bizonyult hasznosnak, így elsősorban azon betegek számára, akiknél a távoli metasztázisok kialakulásának a kockázata nagy.

18.3.4. Tüdődaganatok

A tüdődaganatok esetében a daganat minél teljesebb sebészi eltávolítása eredményezi a legjobb túlélést. Sajnos azonban a diagnózis pillanatában nagyon sok beteg már nincs olyan stádiumban, amikor a daganat eredményesen műthető lenne, illetve az egyéb párhuzamos betegségek miatt a betegek általános állapota nem teszi lehetővé a műtétet. A nem kissejtes tüdőkarinómák esetében a kombinált kemoterápiát és radioterápiát elsősorban a III stádiumú, lokális progressziót mutató betegek esetében alkalmazzák. Az optimális protokoll a konkurrens, vagyis párhuzamos kemo- és sugárterápia. Mivel sok beteg általános egészségi állapota nem teszi lehetővé ennek a protokollnak az alkalmazását, így ezekben az esetekben indukciós kemoterápiát alkalmaznak. A párhuzamos protokoll alkalmazása esetében az akut nyelőcsőgyulladás gyakorisága megnő, de a tüdőben kialakuló akut mellékhatások (tüdőgyulladás) gyakorisága egyik kombinált protokoll alkalmazása esetében sem emelkedik meg a csak sugárterápiával kezelt betegekhez képest. A kombinációban a leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás szerek a platina származékok és a taxánok. Olyan vizsgálatok is vannak, ahol a párhuzamos kemoradioterápiát (ciszplatin-etopozid alkalmazásával) egy konszolidációs, docetaxol terápia követi. A terápia eredményességéről ellentétes közlemények állnak rendelkezésre, de látványos növekedéssel a túlélésben egyikük sem számolt be. A biológiailag célzott terápia (ahol a daganatsejtekre jellemző jelátviteli útvonalak specifikus blokkolása a cél) alkalmazása kemoradioterápiával kombinációban eddig nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, ugyanis nem igazán befolyásolták a daganat progressziót és a túlélést, miközben jelentősen növelték az eljárás toxicitását.

A kissejtes tüdőkarinómák az összes tüdődaganatok 13 %-át teszik ki és a nők körében emelkedő tendenciákat mutatnak. A párhuzamos kemoradioterápia alkalmazása szignifikánsan javította a betegek rövid és hosszú távú túlélési esélyeit, és bár a toxicitás szempontjából felülmúlja mind az indukciós, mind a konszolidációs protokollokat, a terápia nyereség egyértelmű. Az alkalmazott kemoterápiás szerek általában platinaszármazékok és antraciklin származékok vagy platina származékok és etopozid. Ez utóbbi kombináció azért előnyösebb, mert a teljes terápia dózis alkalmazása esetében is a kialakuló toxicitás mértéke az elfogadható tartományban marad.

18.3.5. Nyelőcső daganatok

A nyelőcső daganatok a nyolcadik leggyakoribb daganatok világszerte és a prognózisuk meglehetősen rossz. Alapvetően két csoportba sorolhatók mind szövettani típus, mind elhelyezkedés szempontjából. A laphámsejtes karcinómák gyakrabban alakulnak ki a nyelőcső felső szakaszán, míg az adenokarcinómák inkább az alsó szakaszokra jellemzőek. A két típusnak a prognózisa is eltérő: míg a laphámsejtes karcinómák rosszindulatúbbak, addig az adenokarcinómáknak jobb a prognózisa és a terápiára is jobban reagálnak. A terápia alapját a sebészi kezelés képezi azokban az esetekben, amelyekben a tumor

elhelyezkedése és stádiuma ezt lehetővé teszi. A műtét utáni halálozás meglehetősen magas, ezért olyan kombinált kezelési eljárások kifejlesztése a cél, aminek során a műtét előtti daganattömeg csökken, növelve ezáltal a sebészi beavatkozás sikerét. A műtét előtt alkalmazott akár sugár-, akár kemoterápia monoterápiában nem javította sem a sebészi beavatkozás sikerét, sem a teljes túlélést. A sebészi beavatkozás előtt párhuzamosan alkalmazott kemoradioterápia viszont javította a fenti paramétereket. A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok eredményei némiképp eltérőek, ami nagyrészt abból adódik, hogy a vizsgálatokba bekerült betegcsoportok heterogének voltak. Ott, ahol együttesen értékelték az adenokarcinómák és a laphámsejtes karcinómák terápiás válaszát, a kezelés kisebb sikert mutatott, szemben azokkal a vizsgálatokkal, ahol csak az adenokarcinómákat értékelték. Mindazonáltal, jelenleg a műtét előtt alkalmazott kemoradioterápia a nyelőcsőtumoros betegek kezelésére általánosan elfogadott. A leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás szerek a ciszplatin és az 5-FU, esetleg taxánokkal kombinálva. A kemoterápia és sugárterápia szinergista hatása abból adódik, hogy az alkalmazott citosztatikumok egy részének, mint ciszplatin, 5-FU sugárérzékenyítő hatása van, fokozzák a DNS károsodást, az együttes adagolás jobb sejt szinkronizációt eredményez, és a DNS lánc hibajavításának hatékonysága csökken.

Azok a vizsgálatok, amelyek arra irányultak, hogy a párhuzamosan adagolt kemoradioterápiával a sebészi kezelést kiváltsák, nem javították a túlélést. Ugyancsak nem voltak meggyőzőek a műtét után, adjuváns módon alkalmazott kombinált kemoradioterápia eredményei sem.

18.3.6. Végbél daganatok

A végbél daganatok a gyomor-bél rendszer daganatainak a 25 %-ért felelősek. Az alkalmazott terápiás eljárások közül a műtéti eltávolítás, a sugár és kemoterápia egyaránt használatos. A legalkalmasabb terápiás protokollt a daganat nagyon pontos stádium meghatározása alapján határozzák meg, ahol az MRI vizsgálatnak kiemelt jelentősége van. A daganat MRI képe alapján el lehet különíteni kis, közepes és nagy rizikójú betegeket. Általában a kis rizikójú betegeknél a sebészi kezelés képezi a választandó eljárást. A közepes és nagy rizikójú betegeknél viszont a műtéti kezelést megelőző párhuzamos kemoradioterápiát alkalmazzák. Az általánosan bevált kemoterápiás szer az 5-FU, erről vannak a legmegalapozottabb klinikai eredmények. Ha a kemoradioterápiás kezelés patológiailag komplett választ eredményez, a hosszú távú túlélési esélyek a legjobbak és a daganat lokális kiújulásának veszélye a legalacsonyabb. Az újabb vizsgálatok arra irányulnak, hogy a patológiailag komplett választ mutató betegek körében hogyan alakul a hosszútávú túlélés, illetve a daganat kiújulás kockázata, ha a kemoradioterápiát nem követi sebészi beavatkozás. Habár a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok eredményei további statisztikai megerősítésre várnak, úgy tűnik, hogy a radikális kemoradioterápia hosszútávú eredményei ezen betegcsoportban biztatóak. Azok a vizsgálatok, ahol a kemoradioterápiás kezelésnél az 5-FU mellé sugárérzékenyítő oxaliplatin is használ-

tak, nem javították az eredményeket. Bizonyos fázis II vizsgálatok viszont azt mutatják, hogy ha az oxaliplatint neoadjuvánsan alkalmazták a kemoradioterápiával, a daganat sugárválasza, valamint a hosszútávú túlélés javul.

A fenti leírásból kitűnik, hogy a végbél tumoros betegeknél a radikális kemoradioterápia egy sikeres alternatívája lehet a sebészi kezelésnek, de kulcsfontosságú a megfelelő betegek szelekciója. A szelekcióban döntő szerepe van az MRI-nek, amivel a daganat pontos határai, illetve a normál-daganatos szövet közötti átmenet meghatározható. A daganat szövet körkörös határa ugyanis az egyik legerősebb prediktív tényező a lokális kiújulás, távoli metasztázisok és hosszútávú túlélés szempontjából.

Összefoglalásképpen elmondható, hogy az elmúlt években a kemoterápia és sugárterápia kombinációjának a hatékonysága jelentős mértékben javult. E hatékonyság javulás hátterében nagyrészt a sugárterápiás eljárások és a frakcionálási protokollok fejlődése áll, amiket a könyv más fejezeteiben részletesen ismertettünk. Ezek eredményeképpen a daganatkontroll hatékonysága javult, miközben az egészséges szövetek sugárterhelése, és így a toxikus mellékhatások mértéke csökkent. A kemoterápia szintén nagy fejlődésen ment át, és különösen a vérképzőrendszer daganatainak a kezelésében történtek nagy előrelépések. Mindazonáltal a szolid tumorok kemoterápiás kezelésében nem sikerült áttörést elérni, és még mindig az esetek többségében a sugár és/vagy sebészi kezelés kiegészítéseként, azok hatásának a fokozása érdekében alkalmazzák.

A jövőben a kemoterápia hatékonyságának javítása érdekében az új hatóanyagok kifejlesztése mellett sokkal nagyobb hangsúlyt kell fektetni a kemoterápiás szerek daganat-specifikus hatásának a növelésére. Erre több mód is kínálkozik. Az egyik ilyen, hogy a daganatok molekuláris-biológiai jellegzetességeit figyelembe véve olyan biológiai célpontú vegyületeket alkalmazzanak, amelyek specifikusan csak a daganatsejtekre hatnak. Ez a terület jelenleg az egyik prioritása a daganat ellenes gyógyszerfejlesztéseknek és több daganat esetében (mint például emlőtumorok) komoly sikereket is értek el. Egy másik lehetőség a kemoterápiás szerek pontosabb célba juttatása a daganatba. Itt a nanomedicinában, illetve a különböző génterápiás eljárásokban vannak nagy lehetőségek. Végül nagy lehetőség rejlik a daganat ellenes immunválasz terápiás befolyásolásában és a különböző immunterápiás eljárásokban és ezek sugárterápiával való kombinálási lehetőségeiben.

Irodalomjegyzék

- [1] Adelstein DJ, Saxton JP, Rybicki LA és mts.: Multiagent concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: mature results from a single institution. *J. ClinOncol.* 24:p1064. 2006.
- [2] Aschele C: Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial. *J. ClinOncol.* 29:p2773. 2011.
- [3] Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E és mts.: Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J. ClinOncol.* 28:p2181. 2010.
- [4] Blackhall F, Faivre-Finn C: Treatment of limited small cell lung cancer: an old or new challenge? *CurrOpinOncol.* 23:p158. 2011.
- [5] Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V és mts.: Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol.* 6:p659. 2005.
- [6] Calais G, Bardet E, Sire C és mts.: Radiotherapy with concomitant weekly docetaxel for stages III/IV oropharynx carcinoma. Results of the 98-02GORTEC phase II trial. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 58:p161. 2004.
- [7] Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systemic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J. ClinOncol.* 26:p5802. 2008.
- [8] Chitapanaroux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P és mts.: Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur. J. Cancer.* 43:p1399. 2007.
- [9] Chua YJ: Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 11:p241. 2010.

- [10] Cmelak AJ: Current issues in combined modality therapy in locally advanced head and neck cancer. *CritRevOncolHematol.* 84:p261. 2012.
- [11] Dewdney A, Cunningham D: Toward the Non-surgical Management of Locally Advanced Rectal Cancer. *CurrOncolRep* 14:p267. 2012.
- [12] Hall EJ, Giaccia AJ editors: *Radiobiology for the Radiobiologist*. Sixth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006.
- [13] Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B és mts.: Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *RadiotherOncol.* 43:p29. 1997.
- [14] Joiner M, van der Kogel A (editors): *Basic Clinical Radiobiology*. Fourth edition, Hodder Arnold, London, UK, 2009.
- [15] Koukourakis GV, Kouloulis V, Zacharias G és mts.: Temozolomide with Radiation Therapy in High Grade Brain Gliomas: Pharmaceuticals Considerations and Efficacy; A Review Article *Molecules.* 14:p1561. 2009.
- [16] Markman M: Chemoradiation in the Management of Cervix Cancer: Current Status and Future Directions. *Oncology* 84:p246. 2013.
- [17] Martin ST, Heneghan HM, Winter DC: Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Brit. J. Surg.* 99:p918. 2012.
- [18] McCloskey P, Balduyck B, Van Schil PE és mts.: Radical treatment of non-small cell lung cancer during the last 5 years. *Eur. J. Cancer.* 49:p1555. 2013.
- [19] Milas L, Fujii T, Hunter N és mts.: Enhancement of tumor radioresponse in vivo by gemcitabine. *CancerRes.* 59:p107. 1999,
- [20] Nagtegaal ID, Quirke P: What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J.ClinOncol.* 26:p303. 2008.
- [21] O'Rourke N, Macbeth F: Is concurrent chemoradiation the standard of care for locally advanced non-small cell lung cancer? A review of guidelines and evidence. *ClinOncol.* 22:p347. 2010.
- [22] Pignon JP, le Maitre A, Maillard E és mts.: MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *RadiotherOncol.* 92:p4. 2009.

- [23] Rock K, McArdle O, Forde P és mts.: A clinical review of treatment outcomes in glioblastoma multiforme—the validation in a non-trial population of the results of a randomised Phase III clinical trial: has a more radical approach improved survival? *The British Journal of Radiology*, 85:e729. 2012.
- [24] Rose PG, Ali S, Watkins E és mts.: Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J. ClinOncol.* 25:p2804. 2007.
- [25] Salama JK, Vokes EE: New Radiotherapy and Chemoradiotherapy Approaches for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. ClinOncol.* 8:p1029. 2013.
- [26] Steel GG editor: *Basic Clinical Radiobiology*. Second Edition. Arnold, London, UK, 1997.
- [27] Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D és mts.: Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J. ClinOncol.* 26:p1086. 2008.
- [28] Videtic GMM: Locally advanced non-small cell lung cancer: What is the optimal concurrent chemoradiation regimen? *ClevClin. J. Med.* 79:eS32. 2012.
- [29] Xu Y, Yu X, Chen Q és mts.: Neoadjuvant versus adjuvant treatment: which one is better for resectable esophageal squamous cell carcinoma? *World J. SurgOncol.* 10:p173. 2012.
- [30] YinA, Cheng J, Zhang X és mts.: The treatment of glioblastomas: A systematic update on clinical Phase III trials. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013 Feb 27. pii: S1040-8428,.doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.01.007. [Epub a head of print]
- [31] Yu S, Brown G, Chua S és mts.: Update in deferral of rectal surgery following a continued response to preoperative chemoradiotherapy study: a Phase II Multicentre Study in United Kingdom. *J. ClinOncol.* 29:(suppl 4; abstr 489). 2011.

19. fejezet

A sugárbiológiában alkalmazható tudományos módszerek az egyéni sugárérzékenység becslésére

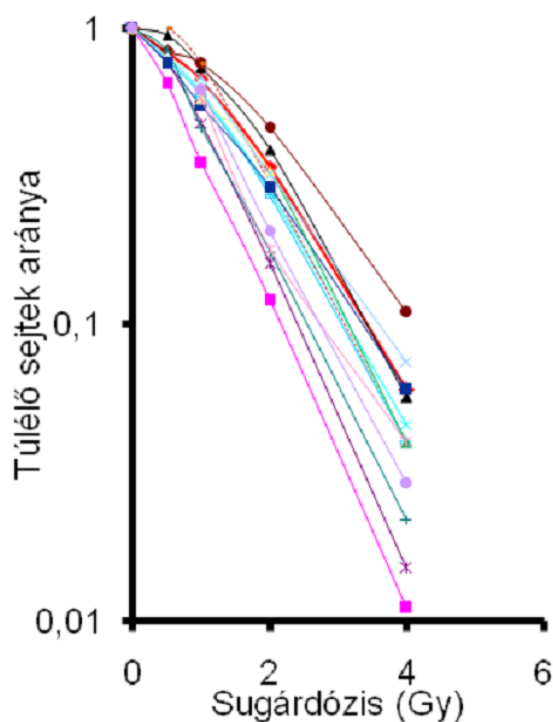
Sáfrány Géza és Lumniczky Katalin

A sugárterápia során az ionizáló sugárzás sejtölő hatását a daganatsejtek elpusztítására használjuk, de a sugármezőbe óhatatlanul bekerülő egészséges szövetek pusztulása következtében igen gyakran különböző súlyosságú mellékhatások is kialakulhatnak. A felmérések alapján a sugárterápiás kezelésben részesülő daganatos betegek mintegy 5-10 %-ában fejlődnek ki súlyos korai, illetve késői mellékhatások a terápia következtében. A daganatok sugárterápiája során a daganatra leadható teljes dózist és a frakciódózist is alapvetően befolyásolja az egészséges sejtek, szövetek sugárkárosodása, pusztulása. Lényegében minden sugárterápiás protokoll az átlagos betegben kialakuló, elfogadható gyakoriságú normálszöveti károsodásokra van beállítva. Nyilvánvaló, hogy az egészséges szövetekben kialakuló mellékhatások gyakoriságát az egyéni sugárérzékenység jelentősen módosíthatja. Amennyiben még a terápia kezdete előtt ismernénk a normál és a daganatos szövetek sugárérzékenységét, akkor kialakítható lenne az egyénre szabott sugárterápia. Az egyénre szabott sugárterápia során a sugárrezisztens betegekben pl. megnövelhetnénk a daganatra leadott teljes dózist, a sugárérzékeny betegek esetében pedig a teljes dózis csökkentése, vagy akár a sugárterápia más terápiás modalitásokkal való felváltása jöhet szóba. Az egyéni sugárterápiától a mellékhatások csökkenő gyakorisága és a terápiás hatás növekedése várható.

A következőkben át kívánjuk tekinteni azt, hogy milyen tényezők befolyásolhatják az egyéni sugárérzékenységet, valamint, hogy hogyan, milyen módszerekkel mérhető, becsülhető adott esetben az egyéni sugárérzékenység. Végül a fejezet függelékében részletes metodikai leírást adunk az egyéni sugárérzékenység becslésére szolgáló vizsgálati módszerekről.

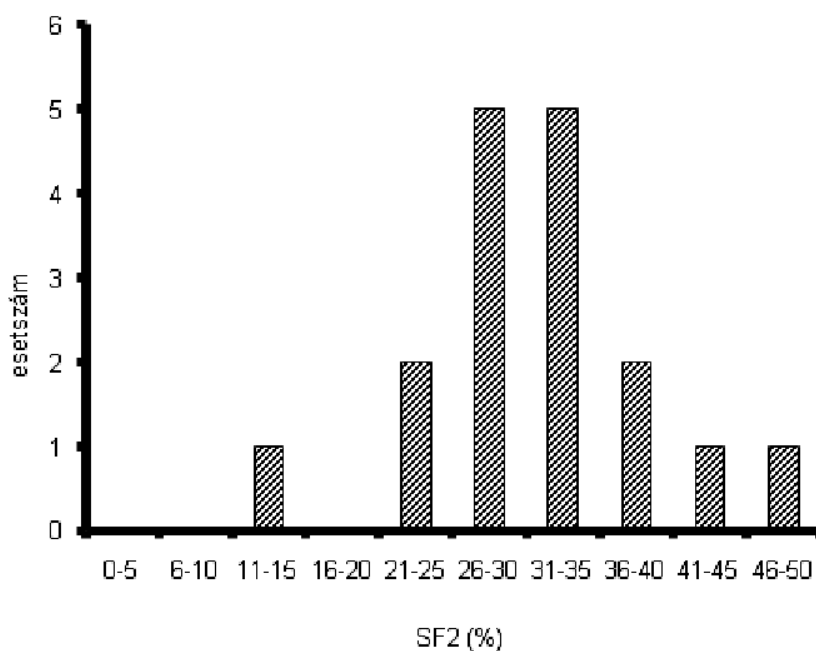
19.1. Az egyének sugárérzékenységében megnyilvánuló különbségek, az egyéni különbségek genetikai háttere

Milyen különbségeket találunk az emberi populáció ionizáló sugárzás iránti érzékenységében, mi állhat az esetleges különbségek hátterében? Több vizsgálat is bizonyította, hogy jelentős különbségek találhatók az egyes egyének ionizáló sugárzás iránti érzékenységében. Az 1. és a 4. fejezetben említettük, hogy az ionizáló sugárzás káros, és esetleges kedvező, terápiás hatásait alapvetően a sejtek sugárzásra adott válaszreakciói befolyásolják, ezért az egyéni sugárérzékenység tanulmányozható az egyes egyedekből származó sejtek sugárérzékenységének mérésével.



19.1. ábra. Különböző emberi fibroblaszt sejtek túlélése besugárzás hatására. Az *in vitro* növekvő fibroblaszt sejteket különböző dózisú γ -sugárzással kezeltük, és klonogénassay-jel meghatároztuk a sugárzást túlélő sejtek arányát.

Többek között e fejezet szerzői is tanulmányozták különböző emberekből származó fibroblaszt sejtek sugárérzékenységét. A vizsgálat során sejt kultúrában növekvő fibroblaszt sejteket különböző dózissal γ -sugárzással kezelték és klonogénassay-jel (a módszer leírását lásd később) meghatározták a túlélő sejtek arányát (19.1. ábra). A 19.1. ábráról megfigyelhető, hogy a különböző egyénekből származó fibroblaszt sejt vonalak különbözően reagáltak a sugárhatásra, erősen eltérő volt a sugárérzékenységük. A sejtek sugárérzékenységét gyakran azon sejtek arányával jelzik, amelyek a 2 Gy-jel történő besugárzás következményeként túlélnek (SF2; 2 Gy surviving fraction). A 19.2. ábra 17 különböző egyénekből származó fibroblaszt sejt vonal SF2 értékeit összegzi. Látható, hogy az SF2 értékek nagyjából normál eloszlást követnek. Ez alapján az emberek közel kétharmada normál sugárérzékenységgel rendelkezik, a populáció közel egy hatoda sugárérzékeny, egy hatoda pedig sugárrezisztensnek mondható. Ha nem fibroblaszt sejteket, hanem bármilyen más, azonos típusú normál sejt vonal, vagy például azonos szövettani diagnózissal rendelkező daganatos sejteket sugárérzékenységét hasonlítjuk össze, az egyéni vagy a daganatos sejtek sugárérzékenységei mindig normál eloszlást fognak mutatni.



19.2. ábra. Primer emberi fibroblasztok sugárérzékenysége in vitro körülmények között. A fibroblaszt sejteket 2 Gy dózissal besugárzással kezeltük, és klonogénassay-jel meghatároztuk a túlélő frakciót (SF2). A könnyebb ábrázolás érdekében az SF2 értékeket 5 %-onként csoportosítottuk.

Mi áll az egyéni sugárérzékenység háttérében? A 4. és 5. fejezetekben említettük, hogy az ionizáló sugárzás elsődleges sejten belüli célpontja a DNS, és elsősorban a kétláncú DNS károsodásokat javító folyamatok eredményessége, valamint a sejtek sejt-ciklusban elfoglalt helye befolyásolja a sejtek sorsát, túlélését. Nyilvánvaló, hogy ha a DNS hibajavító folyamatokban, vagy a sejt-ciklus szabályozásban szerepet játszó valamely enzim, fehérje hiányzik, akkor az nem megfelelő, adott esetben teljesen hiányzó hibajavítást eredményez, és a sejtek elpusztulnak. A kétláncú DNS-töréseket a sejten belül az ataxiatelangiectáziában mutáns (ATM) fehérje ismeri fel. Ezen kívül az ATM fehérje alapvető szerepet játszik több olyan folyamat szabályozásában is, amely az ionizáló sugárzás hatására kialakuló DNS lánc-töréseket javítja. Ennek megfelelően az ataxiatelangiectáziában szenvedő betegek extrémén sugárérzékenyek, ilyen betegeket nem szabad sugárterápiával kezelni, és óvatosnak kell lennünk a radiológiai diagnosztikai eljárások alkalmazásával is. Általában a sugárérzékenység legsúlyosabb fokú megnyilvánulásai olyan öröklött genetikai károsodásban (ataxiatelangiectázia, Nijmegen-törés szindróma, Li-Fraumeni szindróma, stb.) szenvedő betegekben figyelhetők meg, akiknél a sugárzás hatására kialakuló DNS lánc-törések felismerése, vagy a javító folyamatok valamelyike sérült. *A fokozott sugárérzékenységgel járó egyes öröklött genetikai betegségek rövid jellemzőit a fejezethez kapcsolódó 1. számú mellékletben foglaltuk össze.* Az ilyen szindrómákban szenvedő betegeket nem szabad sugárterápiával kezelni.

A különböző öröklött genetikai károsodásokban szenvedő betegek súlyos sugárérzékenysége azt sugallja, hogy az egyéni sugárérzékenységben megnyilvánuló különbségek háttérében genetikai okok, génműködésbeli zavarok állnak. Nyilvánvaló azonban, hogy az említett genetikai betegségek igen ritkák, és a daganatos betegek túlnyomó többségében nem kell olyan súlyos mértékű sugárérzékenységgel számolnunk, mint ami az említett genetikai károsodásokkal jár. Valószínűsíthető azonban, hogy a fokozott sugárérzékenységgel rendelkező betegekben egy vagy több olyan gén sérült, amelynek valamilyen kisebb szerepe van a sugárhatásra kialakuló válaszreakciókban. Ezeknek a géneknek a sérülései, nem megfelelő működése járul valószínűleg hozzá az egyéni sugárérzékenységben megnyilvánuló különbségekhez. Természetesen azt sem tudjuk kizárni, hogy bizonyos fiziológiai tényezők és életmódbeli különbségek is módosíthatják az egyéni sugárválaszt.

19.2. Az egyéni sugárérzékenység mérésére alkalmazható eljárások

Az egyéni sugárérzékenységhez a fentiek alapján nagymértékben az járul hozzá, hogy a sejtek nem tudják eredményesen kijavítani a kétláncú DNS-töréseket, és emiatt elpusztulnak. Ez alapján az egyéni sugárérzékenység mérésére elsősorban olyan eljárások, metodikák lehetnek alkalmasak, amelyek a sugárhatásra bekövetkező sejtpusztulást, vagy a nem megfelelő DNS hibajavítás következményeit ki tudják mutatni. Az ionizáló sugár-

zás sejtpusztulást okozó hatásának mérésére két eljárás áll rendelkezésünkre: az egyik a klonogénassay, a másik eljárás pedig a sejt-proliferációsassay. A nem megfelelő hatásfokú DNS hibajavító folyamatok követésére a mikronukleuszassayt, illetve a kromoszóma aberrációk vizsgálatát használhatjuk. Lehetőségünk van arra is, hogy a sugárhatásra keletkező egy-, illetve kétláncú DNS-törések mennyiségét a sejtek szintjén mérjük, az ún. egy-sejt elektroforézis, vagy más néven kometassay-jel. Az egy-sejt elektroforézisassay arra is alkalmas, hogy közvetlenül kövessük az egy-, illetve a kétláncú DNS-törések javításának az idő-függvényében való előrehaladását is. A fokozott sugárérzékenység gyakran annak a következménye, hogy néhány gén nem megfelelően működik a sejtekben. A génműködés RNS szinten való tanulmányozása viszonylag könnyen megvalósítható polimeráz láncreakcióval, illetve az ún. DNS chip technológiákkal.

Az egyéni sugárérzékenység mérésére valamilyen biológiai mintát kell vennünk az érintett személyektől. A mintavételnél igen fontos, hogy az a legkisebb kellemetlenséget okozza a vizsgálandó személynek, és a minta viszonylag könnyen analizálható legyen. Az egyéni sugárérzékenység mérése során a legkönnyebben vérmintát vehetünk az érintettek közül és az ionizáló sugárzás hatására bekövetkező változásokat a fehérvérsejtekben, főleg a limfocitákban tanulmányozhatjuk. A másik lehetőség, hogy egy kis bőrbioptziás mintából (nagyjából 3-4 mm átmérőjű) fibroblaszt sejttenyészetet készítünk, és a sugárhatás következményeit a fibroblaszt sejteken tanulmányozzuk. A vérmintavétel előnye a könnyű kivitelezhetősége, és az, hogy a betegnek a legkisebb kényelmetlenséget jelenti. A hátránya az, hogy a perifériás vérben jelenlévő limfociták általában már nem osztódnak, ezért a sejtosztódást mesterségesen kell beindítani. A limfociták használatának egy másik hátránya az, hogy a limfociták, az egésztest besugárzás hatására létrejövő sugárbetegség kivételével gyakorlatilag nem vesznek részt az ionizáló sugárzás normálszöveti mellékhatásainak kialakításában. Végül, de nem utolsósorban, amint azt a 4. fejezetben említettük, sugárhatásra a limfociták apoptózissal pusztulnak el, ami nem jellemző a normál sejtek túlnyomó többségére. A legtöbb normál sejt a besugárzást követően megkísérli a sejtosztódást és mitotikus sejthalállal pusztul el. A bőrbioptziás mintából származó fibroblaszt sejtek vizsgálatának az a jelentős hátránya, hogy a bőrbioptzia vétele kellemetlen lehet a beteg számára. Emellett nagyjából 2-3 hét szükséges ahhoz, hogy a vizsgálatokhoz elegendő mennyiségű fibroblaszt sejt álljon rendelkezésünkre. A fibroblasztok felhasználásának az a legnagyobb előnye, hogy a sugárterápia normálszöveti mellékhatásai, úgymint az akut gyulladós folyamatok, vagy a késői fibrózis és telangiectázia a bőrben alakulnak ki. Az akut gyulladós folyamatok lefolyásában jelentős szerepe van a fibroblaszt sejtek reakciónak, a fibrózis kialakulása pedig egyértelműen a fibroblaszt sejtek sugárkárosodásához, pusztulásához kötött.

Az egyéni sugárérzékenység mérése során a betegből vett biológiai mintákat *in vitro* körülmények között besugarazzuk, és mérjük, hogy az adott egyén sejtjeiben kialakuló elváltozások mennyiben térnek el az átlagpopuláció megfelelő adataitól. Ha a kapott eredmények egyeznek az átlagpopuláció válaszreakcióival, akkor normál sugárérzékenységű személyről beszélünk. Ha fokozott vagy csekélyebb sugárhatásra kialakuló válaszokat

kapunk, akkor sugárérzékeny, illetve sugárrezisztens személyről van szó.

A következőkben rövid áttekintést adunk a sugárérzékenység mérésére alkalmazott módszerekről, az Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézetben alkalmazott részletes protokollok leírása a fejezet 2. számú mellékletében található.

19.2.1. Klonogén, vagy kolónia-képzőassay

A sugárzás sejtpusztító hatásának mérésére egyértelműen ez az eljárás a legalkalmasabb. A klonogénassayt mind *in vitro*, mind pedig *in vivo* körülmények között is alkalmazhatjuk, de a sugárérzékenység mérése során gyakorlatilag mindig az *in vitro* eljárást alkalmazzák. A klonogénassay során a leggyakrabban fibroblaszt sejtek sugárérzékenységét tanulmányozzuk, de daganat sejtek sugárérzékenységének mérésére is alkalmazható. Fibroblasztok sugárérzékenységének mérésre a bőrbiopsziás mintából fibroblaszt sejtkulturát kell készíteni. Ennek az időtartama a mintavételt követően körülbelül 2-3 hét. A tenyészetben növekvő sejteket kis sejtsűrűségben tenyésztő edényekre oltjuk, ahol letapadnak és egyetlen sejtből álló kolónia kezdeményt képeznek. 4-24 óra elteltével a sejteket különböző dózisú ionizáló sugárzással besugarazzuk. A besugárzás időpontját úgy kell megválasztanunk, hogy a sejtek már stabilan letapadjanak a tenyésztő edény felületére, de a besugárzás előtt még ne kezdjenek el osztódni. A besugárzás hatására, a dózistól függően a sejtek egy része elpusztul (ez általában lassú folyamat). A sugárhatást túlélő sejtek osztódni kezdenek és kolóniákat képeznek. Az adott sejtek sejtciklus hosszának függvényében a kolóniák 1-3 héten belül szabad szemmel is láthatóvá válnak és megszámlálhatók.

A kolónia assayt perifériás vérből származó limfocitákkal is elvégezhetjük. Ekkor a problémát az okozza, hogy a limfociták nem tapadnak le a tenyésztő edények aljára, hanem szuszpenzióban nőnek. Így nem különíthetők el az egyetlen sejtből kifejlődő kolóniák. Ezt úgy kerülhetjük el, hogy a limfocita szuszpenziót különböző hígításban 96 lyukú tenyésztő edényre oltjuk, majd a sejteket besugarazzuk. Ha megfelelően végeztük a hígítást, akkor lesznek olyan nem besugarazott 96 lyukú tenyésztő edények, ahol nem minden lyukban nőnek a limfociták. Ezt a hígítást kell használnunk a sugárhatás sejtpusztító hatásának értékelésekor. Limfociták alkalmazása esetén természetesen azok osztódását mesterségesen, általában phitohemaglutinin adásával be kell indítanunk.

19.2.2. Lágy-agar teszt

A kolónia-képző eljárással nemcsak normál sejtek, hanem a daganatok sugárérzékenységét is meg tudjuk határozni. Ekkor vagy a műtéti úton eltávolított daganatból, vagy biopsziás mintából kell *in vitro* növekvő sejtkulturát indítanunk. Sajnos, a daganat sejtek meglehetősen rosszul, lassan nőnek *in vitro* körülmények között. A daganat minta mindig tartalmaz normál sejteket, nagyrészt fibroblasztokat, és ezek előbb utóbb túl fogják

nőni *in vitro* körülmények között a daganatsejteket. Ennek elkerülésére dolgozták ki a lágy-agar tesztet. A teszt során a daganat mintából sejt szuszpenziót készítenek, de a sejteket nem közvetlenül oltják ki tenyésztő edényekre, hanem előtte 40-42 °C-os olvadt lágy agarba keverik. A keveréket helyezik ki tenyésztő edényekre, ahol az agar lehűl, és megszilárdul. A szuszpenzióban lévő normál és daganat sejtek nem ülnek ki a tenyésztő edények aljára, hanem az agarba zártan maradnak. A normál sejtek fontos jellemzője, hogy valamilyen szilárd felülethez kell, hogy kapcsolódjanak növekedésük, osztódásuk során. Ez a szilárd felület *in vivo* körülmények között a kötőszöveti stróma, *in vitro* körülmények között pedig a tenyésztőedény felülete. A daganatsejtek a malignus átalakulás során olyan képességeket nyernek, hogy kontrollálatlanul, szilárd támasz nélkül is tudnak szaporodni. Így lágy-agarban a normál sejtek nem, csak a daganatos sejtek tudnak osztódni, kolóniát képezni. Az így keletkező daganatsejt kolóniák jól számolhatók, és besugárzást követően a túlélő sejtek aránya is meghatározható.

19.2.3. Sejt-proliferációs vizsgálatok

A fent ismertetett kolónia-képző assay jelentős hátránya az, hogy esetenként 2-3 hetet igényel az elvégzése. Emiatt fejlesztették ki az ún. sejt-proliferációsassay-eket, amelyek néhány nap alatt elvégezhetőek. A sejt-proliferációs mérések során valamilyen festékanyagot adnak a sejtekhez, amit az élő sejtek le tudnak bontani. A metabolizmus során színes festék keletkezik, amelynek egy adott hullámhosszon specifikus fényelnyelése van. Spektrofotométerrel meg tudjuk mérni a fényelnyelés mértékét, ezáltal meghatározhatjuk a keletkezett festék mennyiségét, ami végső soron arányos a metabolizmust végző sejtek számával. Ha valamilyen sejtpusztító ágenssel, pl. ionizáló sugárzással kezeljük a sejteket, akkor a metabolikusan átalakított festék mennyisége a kezeletlen kontroll sejtekhez viszonyítva csökken és ebből a kezelést túlélő sejtek számára tudunk következtetni. A sejt-proliferációs vizsgálatokat nagy érzékenységük, illetve a felhasznált festékanyag jelentős ára miatt általában kis térfogatban (100-200 μ l), ún. 96 lyukú tenyésztőedényekben végzik. A vizsgálatokhoz az esetek többségében néhány száz sejtet oltanak ki egy tenyésztő lyukba, és a kioltást követő napon kezelik a sejteket a sejtpusztulást okozó ágenssel, majd 1-2 nap elteltével a megfelelő festékanyagot is hozzáadják a tenyésztő lyukakhoz, majd néhány óra elteltével mérik a keletkezett színes metabolit mennyiségét. Az eljárás kiválóan alkalmas a kemotoxikus ágensek hatásának mérésére, mivel ekkor a sejtpusztulás általában 1-2 nap alatt bekövetkezik. Sajnos azt kell, hogy mondjuk, hogy ez az eljárás nem igazán megfelelő a sugárzás kiváltotta sejtpusztulás mérésére. Az 5. fejezetben említettük, hogy a sugárzás indukálta sejthalál igen lassú folyamat. Sugárhatásra a legtöbb sejt úgy pusztul el, hogy megkísérli a sejtosztódást és a ki-nem-javított kétláncú DNS-törések miatt bekövetkező nagy genom területeket érintő deléciók következtében, esetleg csak hetekkel később pusztulnak el. A lassú sejtpusztulás jelentősen befolyásolhatja a sejt-proliferációsassay-jel mért eredményeket. Ha a kemoterápiás szerekhez hasonlóan a kioltást követő 3-4. napon értékeljük a sugárhatást, akkor a lassú

sejtpusztulás miatt még nagy dózisok esetén is csak csekély sejtpusztulást mérünk. Ha hosszabb idő elteltével kívánjuk a sugárhatást értékelni, akkor az okoz problémát, hogy a kis tenyésztő felület miatt a kontroll, nem kezelt sejtek folyamatos osztódásuk miatt hamar be fogják nőni a teljes tenyésztő felületet, és a kontakt-gátlás kialakulása miatt ekkor osztódásuk, további szaporodásuk leáll. Ez megint csak ahhoz vezet, hogy jelentősen alulbecsülhetjük a sugárzás hatására bekövetkezett sejtpusztulást. A fejezet szerzőinek saját tapasztalata alapján kellően alacsony kiindulási sejtszám esetén a sejt-proliferációs vizsgálatok linearitása maximum egy hétig tartható fent. Ez az időtartam lehetővé teszi, hogy az ionizáló sugárzás kemoterápiás szerekkel való kombinált hatását mérjük, illetve nagy óvatossággal használható a közvetlen sugárhatás mérésére is.

19.2.4. Mikronukleuszassay

A mikronukleuszassay-jel azt tanulmányozzuk, hogy a sugárhatást követően milyen mennyiségben, arányban maradtak vissza ki nem javított kétláncú DNS-törések. A mikronukleuszassay kiindulási anyaga általában perifériás vérből származó limfocita, de az eljárást fibroblaszt sejtek esetében is alkalmazhatjuk. A limfocitákat (általában teljes vért, de csak a limfociták fognak osztódni) megfelelő tápfolyadékba tesszük, majd különböző dózisú ionizáló sugárzással kezeljük. Ezt követően phitohemaglutinin adásával beindítjuk a limfociták osztódását. Ha a sejtekben ki nem javított kétláncú DNS-törések vannak, akkor a letört kromoszóma darabok nem kapcsolódnak a kromoszómák centromérjéhez. A centromérhez nem kapcsolódó DNS darabok a sejtosztódást követően gyakran kizáródnak az utódsejt sejtmagjából (nukleusz) és a citoplazmában egy miniatűr sejtmagot (mikronukleusz) formálnak. A mikronukleuszok számának megfelelő értékeléséhez azt kell biztosítanunk, hogy a besugározott sejtek ne menjenek át több osztódási cikluson. Ezért a tenyészetben növekvő sejtekhez egy bizonyos idő elteltével olyan anyagot (cytochalasin) adnak, amely a sejtosztódás utolsó fázisában blokkolja a két utódsejt szétválását. Ennek következtében nagy, kétmagvú (binukleáris) sejteket látunk. A vizsgálat értékelése során a mikronukleuszokat csak a kétmagvú, binukleáris sejtekben számoljuk.

19.2.5. Kromoszóma aberrációk mérése

A kromoszóma aberrációk mérésével azt tanulmányozzuk, hogy a sugárhatást követően milyen mennyiségben, arányban maradtak rosszul kijavított kétláncú DNS-törések. A kromoszóma aberrációk mérésénél a kiindulási anyag általában perifériás vérből származó limfocita, de az eljárást fibroblaszt sejtek esetében is alkalmazhatjuk. Az eljárás során a mikronukleuszassay-nél említett módon sugarazzuk be a sejteket, és indukáljuk a sejtosztódást. A kromoszómák csak a sejtciklus metafázisában figyelhetők meg, ezért egy bizonyos idő elteltével a sejtciklus metafázisában az őszi kikericsből származó kolhicin adásával blokkoljuk a sejtosztódást. A 4. számú fejezetben említettük, hogy vannak olyan kromoszóma rendellenességek, gyűrű alakú és dicentrikus kromoszómák, amelyek

mindig a kétláncú DNS-törések helytelen kijavítása miatt alakulnak ki. Ezen kromoszóma rendellenességek gyakoriságát határozzuk meg a vizsgálandó mintákban.

19.2.6. Egy-sejt elektroforézisassay

Az egy-sejt elektroforézis, vagy más néven komet (üstökös) assay alkalmas mind a sugárhatásra kialakuló egy- és kétláncú DNS-törések mennyiségi meghatározására, mind pedig a hibajavító folyamatok időbeni lefutásának elemzésére. A lassú vagy nem teljes hibajavító folyamat sugárérzékenységre utal. Az eljárás nem alkalmas a DNS hibajavító folyamatok eredményességének vizsgálatára, a nem megfelelően kijavított törések azonosítására. A kiindulási minta leggyakrabban perifériás vérből származó limfocita, de bármely más sejtet is használhatunk. Az eljárás során a limfocitákat besugarazzuk. A besugárzást követően a sejteket nagy hígításban alacsony olvadáspontú, folyékony állapotú, 42°C-os agar kocsonyához adjuk, és mikroszkópos tárgylemezre csöppentjük. Az agar a lehűlés után megszilárdul. Ezt követően a tárgylemezeket megfelelő előkezelés után rövid ideig elektroforetízáljuk. Az elektroforézis körülményei határozzák meg, hogy a vizsgálattal csak kétláncú DNS-töréseket, vagy a két- és egyláncú DNS-törések együttes számát tudjuk meghatározni a sejtekben. Ha az elektroforézis semleges, neutrális körülmények között végezzük, akkor csak a kétláncú DNS-törések mentén szakadnak le a letört DNS darabok. Amennyiben alkálikus (lúgos) körülményeket alkalmazunk, akkor a lúg hatására a DNS denaturálódik (a két lánc egymástól elválik) és ezáltal lehetővé válik az egyláncú DNS-törések kimutatása is. Az elektroforézis során a letört DNS darabok hosszuktól függően gyorsabban haladnak a gélben, mint a nagy molekulású intakt DNS. Az elektroforézist követően a sejtek DNS-ét DNS-hez specifikusan kötődő festékkel megfestjük, és a sejtszintű károsodásokat mikroszkóp alatt értékeljük. Ha a sejteket nem sugarazzuk be, akkor a rövid elektroforézis során a DNS a sejtmagnak megfelelő területen marad, a mikroszkópban lényegében intakt sejtmagot látunk. A letört DNS darabok az elektroforézis során hosszuktól függő távolságra vándorolnak ki a sejtmagból, és egy, az üstököshöz hasonló képet látunk. Az üstökös magját a sejtmagban maradó DNS, csóváját a kivándorló letört DNS darabok adják. A csóvában található DNS mennyisége a sugárdózis függvénye. Amennyiben az egy-sejt elektroforézisassayt nem közvetlenül a besugárzást követően, hanem 1, 2, 3 és 6 óra elteltével végezzük el, akkor nyomon követhetjük a DNS-töréseket javító folyamatok időben lefutását. A DNS-törések kijavítása miatt a csóvában lévő DNS mennyisége a besugárzás óta eltelt idő függvényében egyre csökken. Normál sugárérzékenységgel bíró sejtekben a DNS-törések több mint 95 % általában 6 órán belül kijavítódik.

19.2.7. A gén-expresszióban sugárhatásra bekövetkező változások mérése valós idejű polimeráz láncreakcióval

Sugárérzékenységhöz vezethet, ha a hibajavításban szerepet játszó gének működése nem megfelelően változik a besugárzást követően. A gén-expressziós változásokat az adott RNS-ek szintjének változása alapján becsüljük. Az egyes RNS szintű reakciók mérésére korábban az ún. Northern blot eljárást alkalmazták. A vizsgálat során RNS-t izolálunk a sejtekből, majd speciális körülmények között az RNS mintákat elektroforetizáljuk. Az elektroforézis után a mintákat szilárd hordozóra, általában nylon membránra visszük át, és a membránokat egy, a vizsgálandó génre specifikus radioaktív-, vagy nem radioaktív módon jelölt próbával hozzuk össze, hibridizáljuk. Az eljárás jelentős hátránya, hogy intakt, ép, nagy mennyiségű RNS szükséges hozzá. Fentiek miatt az eljárást ma már szinte teljes mértékben kiváltotta a reverz transzkripcióval összekapcsolt kvantitatív valós idejű polimeráz láncreakció. Utóbbihoz kis mennyiségű, nem teljesen ép RNS is elegendő. Az eljárás során először a sejtekből izolált RNS-ről reverz transzkriptáz enzim segítségével komplementer DNS-t (cDNS) készítünk. Ezt követően a vizsgálandó génre specifikus rövid oligonukleotid (primer) pár segítségével a kérdéses RNS cDNS-ét megsokszorozzuk, és mérjük a keletkezett DNS mennyiségét. A reakció kvantitatív voltát az biztosítja, hogy a sokszorozás során nem a végtermék mennyiségét mérjük, hanem azt, hogy a sokszorozás során keletkezett termék mikor éri el a kimutathatóság határát.

19.2.8. A sugárhatásra bekövetkező gén-expressziós változások mérése mikroarray segítségével

A kvantitatív valós idejű polimeráz láncreakció segítségével csak korlátozott számú gén működésében bekövetkező változásokat mérhetünk. A DNS chip, vagy másként nevezve mikroarray technikával lehetővé vált, hogy egyszerre akár az emberi genomban jelenlévő összes, mintegy 25000-30000 gén működésében bekövetkező változásokat is követhessük. A DNS chipok készítése során egy nagyjából 1 cm²-es területre közel 50000 különböző, elkülönült mintát rögzítenek. Az egyes minták mindegyike egy-egy különböző génre, annak RNS-ére vagy az RNS egy érési variánsára specifikus. A gén-expressziós mikroarray vizsgálat során a megfelelő biológiai mintából általában teljes sejt össz-RNS-t izolálunk, majd abból nem-radioaktív módon jelölt cDNS-t készítünk. A jelölt cDNS-t a mikroarray-hez hibridizáljuk. A hibridizáció során két eljárást alkalmazhatunk. Az egyik eljárás során a nem besugarazott és a besugarazott mintából izolált RNS-t külön-külön hibridizáljuk egy-egy DBS chiphez. A másik eljárás során a nem besugarazott és a besugarazott mintából izolált RNS-t egy időben, ugyanazon mikroarrayhez hibridizáljuk. Mindkét esetben lehetővé válik a sugárhatásra bekövetkező gén-expressziós változások analízise.

Mikroarray vizsgálatokkal nem csak a gén-expresszióban bekövetkező változásokat, hanem adott esetben egy-egy génben jelenlévő mutációkat is tanulmányozhatunk. Ma már rendelkezésre állnak a fehérjék mennyiségi változásait analizáló mikroarray-k is.

19.3. Daganatos betegek egyéni sugárérzékenységére vonatkozó saját vizsgálatok és irodalmi adatok

A bevezetőben említettük, hogy a daganatos betegek sugárterápiás kezelése során a betegek jelentős részében sugárzás indukálta korai és késői mellékhatások alakulnak ki. Fontos kérdés, hogy valóban van-e összefüggés az egyéni sugárérzékenység és a mellékhatások kialakulása között. Több tanulmány is megpróbálta tisztázni a kérdéskört. A vizsgálatok során lényegében két megközelítési módot alkalmazhatunk. Az egyik lehetőség a folyamatosan előrehaladó vizsgálat. Ekkor a sugárterápia kezdete előtt meghatározzuk a betegek egyéni sugárérzékenységét, majd a kezelés alatt és után folyamatosan követjük a kialakuló mellékhatásokat. Az eljárás hátránya az, hogy a késői mellékhatások gyakran csak évekkal a terápia után alakulnak ki, így a betegeket éveken keresztül, gyakorlatilag életük végéig figyelemmel kell kísérni. A másik lehetőség a retrospektív vizsgálat. Ekkor veszünk egy évvel ezelőtt kezelt, folyamatosan nyomon követett betegcsoportot, meghatározzuk az egyéni sugárérzékenységüket, és ezt összevetjük az addig kialakult mellékhatásokkal. Az eljárás előnye az, hogy a sugárérzékenység meghatározása után viszonylag rövid időn belül eredményt kapunk, hátránya pedig az, hogy csak egy bizonyos időpillanatig elemzi az összefüggéseket.

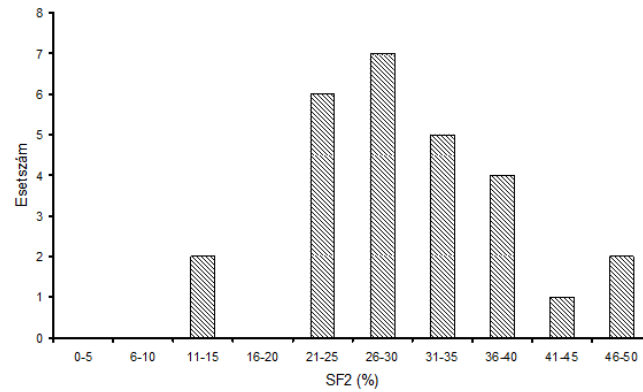
A retrospektív eljárás alkalmazásával jelen fejezet szerzői is tanulmányozták az egyéni sugárérzékenység és a sugárterápia idegrendszerben megjelenő mellékhatásai közti összefüggést. Vizsgálataink során olyan daganatos betegekből vettünk bőrbioptziás mintát és alakítottunk ki primer fibroblaszt sejt kultúrát, akikben a sugárterápia következtében idegrendszeri mellékhatások jelentek meg. Klonogén assay-jel határoztuk meg a fibroblaszt sejtek sugárérzékenységét, és összefüggéseket kerestünk az *in vitro* sugárérzékenység és a betegekben kialakuló idegrendszeri mellékhatások gyakorisága között. A fibroblasztok *in vitro* sugárérzékenységének a vizsgálatára néhány esetben több dózissal való besugárzás után teljes túlélési görbét vettünk fel, de leggyakrabban csak a 2 Gy besugárzást túlélő sejtfrakció arányát tanulmányoztuk (SF2 érték). A sugárérzékenység mértékének jellemzésére az idegrendszeri betegek fibroblasztjainak SF2 értékét egy kontrollcsoport fibroblaszt sejtjeinek sugárérzékenységével vetettük össze. A kontrollcsoportot részben olyan daganatos betegekből állítottuk össze, akik még nem részesültek sugárterápiában. Emellett primer fibroblaszt kultúrát alakítottunk ki gyerekek sebészi indikáció miatt eltávolított fitymájából is. Mivel nem találtunk szignifikáns különbséget a daganatos betegekből, illetve a gyerekekből származó fibroblaszt sejtek *in vitro* sugárérzékenységének a megoszlásában, ezért a két csoport kombinált adatait használtuk kontrollként. A

kontrollcsoport fibroblasztjainak SF2 értéke a 11-48 % tartományba esett (19.3.A ábra) és normál eloszlást mutatott. Az átlagérték 29 % volt, 8 %-os szórás mellett. Ennek alapján a 20-35 %-os SF2 tartományba tartozó sejteket normál sugárérzékenységűnek, a 20 % alatti SF2 értékkel rendelkező sejteket sugárérzékenyek, és a 35 %-ot meghaladó SF2-vel rendelkező sejteket pedig sugárrezisztensnek tekintettük.

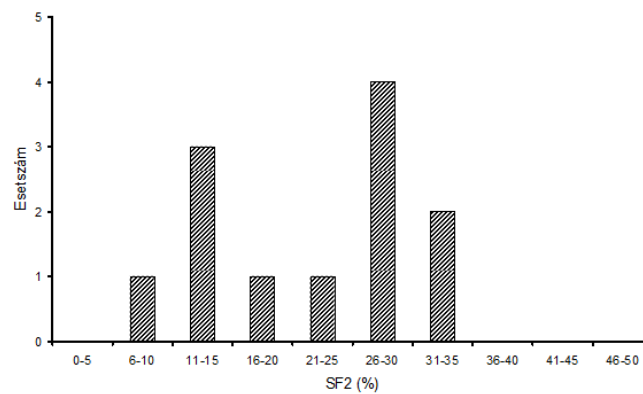
Az idegrendszeri mellékhatásokkal rendelkező daganatos betegek fibroblasztjainak SF2 értékei a 10-33 % tartományba estek. Ezen betegek SF2 értékeit (19.3.B ábra) a kontrollcsoporttal összehasonlítva látható, hogy a betegek jelentős részében a 2 Gy besugárzást túlélő fibroblaszt frakció kisebb, mint 20 %. Ebben a betegcsoportban tehát jelentősen nagyobb arányban vannak jelen a sugárérzékeny személyek. Az adatok azt sugallják, hogy a késői idegrendszeri mellékhatások kialakulhatnak mind normál, mind pedig sugárérzékeny fibroblasztokkal rendelkező egyénekben. Azoknak a betegeknek azonban, akik fibroblasztjai *in vitro* körülmények között sugárérzékenyek bizonyulnak, lényegesen nagyobb az esélyük késői idegrendszeri mellékhatások kialakulására.

Az irodalomban rendelkezésre álló adatokat áttekintve azt mondhatjuk, hogy az egyéni sugárérzékenység és a sugárterápia mellékhatásainak összefüggését tanulmányozó vizsgálatok túlnyomó többsége emlő és fej-nyaki tumoros betegeket követett nyomon. Több tanulmány egyértelműen arra utal, hogy összefüggés áll fenn a betegből származó fibroblasztok és/vagy limfociták sugárérzékenysége és különösen a késői mellékhatások gyakorisága között. Jó néhány vizsgálat azonban nem tudta megerősíteni ezeket az adatokat. A negatív eredmények közül talán a legjelentősebb Peacock és munkatársai 2000-ben publikált vizsgálata. A szerzők nagyszámú emlőrákos beteget vizsgálva nem találtak korrelációt az *in vitro* sugárérzékenység és a sugárterápia mellékhatásai között. Jelentős mértékben az ő publikációjuk miatt, Dikomey és munkatársai 2003-ban összegezték és elemezték az ellentmondó irodalmi adatokat. Arra a következtetésre jutottak, hogy a sugárterápia következtében a mellékhatások nemcsak a sugárérzékeny, de a sugárrezisztens és a normál sugárérzékenységgel rendelkező betegcsoportban is kialakulnak. Elemzésük alapján, a kockázati tényező a sugárérzékeny csoportban a legmagasabb. A sugárérzékeny populáció alacsony aránya miatt (5-15 %) azonban retrospektív vizsgálat során a legtöbb beteg a normál sugárérzékenységű, legnagyobb egyedszámmal rendelkező csoportból származik. Ez elfedheti az egyéni sugárérzékenység szerepét a mellékhatások kialakításában. Véleményük szerint a jövőben olyan vizsgálatokat kell tervezni, amelyben a sugárterápia kezdete előtt meghatározzák a betegek sugárérzékenységét, és a sugárérzékeny normál és sugárrezisztens csoportokban külön-külön követik nyomon a mellékhatásokat.

A



B



19.3. ábra. Primer emberi fibroblasztok sugárérzékenysége *in vitro* körülmények között. A: kontroll; B: késői idegrendszeri mellékhatásokkal rendelkező betegek. A fibroblaszt sejteket 2 Gy dózisú besugárzással kezeltük, és klonogénassay-jel meghatároztuk a túlélő frakciót (SF2). A könnyebb ábrázolás érdekében az SF2 értékeket 5 %-onként csoportosítottuk. A különbség szignifikáns volt az idegrendszeri mellékhatásokkal rendelkező betegek és a kontrollcsoport között ($P < 0,024$ az összes idegrendszeri beteg viszonylatában és $P < 0,0004$ a 20 %-nál kisebb SF2 értékű részcsoportha).

Dikomey és munkatársai úgy gondolják, hogy a mellékhatások az összes csoportban ki fognak alakulni, de a gyakoriság a sugárérzékeny csoportban lesz a legjelentősebb. Elméletük alátámasztására Borgmann és Dikomey 2008-ban publikálták egy előrehaladó, prospektív vizsgálat eredményeit. Két betegcsoportban tanulmányozták a sugárzás hatására kialakuló korai normálszöveti mellékhatásokat, és azokat a betegek egyéni sugárérzékenységgel vetették össze. Az egyik betegcsoport 51, különböző daganatos megbetegedésben szenvedő egyént tartalmazott, a másik csoportban pedig 87 emlődaganatos beteg volt. Az egyéni sugárérzékenység mérésére a betegből származó limfocitákat *in vitro* körülmények között 6 Gy dózissal sugarazták be és meghatározták a kromoszóma deléciók számát. Az első csoport esetében a betegek 57 %-ában alakultak ki 2-3. fokozatú korai mellékhatások, míg az emlőrákos csoport esetében a gyakoriság 53 % volt. Mindkét csoportban azt találták, hogy fokozott egyéni sugárérzékenység esetén szignifikánsan megnőtt a korai sugárzás indukálta mellékhatások kialakulásának a valószínűsége.

19.4. Az egyéni sugárérzékenység tanulmányozása mikroarray vizsgálatokkal

A fejezet szerzőinek az egyéni sugárérzékenység tanulmányozása során nyert eredményei arra utalnak, hogy azon egyéneknek jelentősen nő a mellékhatások iránti fogékonysága, akik sugárérzékeny fibroblaszt sejtekkel rendelkeznek. Úgy gondoljuk, hogy a fentiekben említett sugárérzékenység vizsgálati eljárások csak egy fokozott kockázatú csoport azonosítását engedik meg, de nem alkalmasak az egyéni reakciók becslésére. Várhatóan a közeljövőben elterjedő új eljárások, mint például a mikroarray technika segítségével pontosabb eredményeket kaphatunk. Remélhetően a mikroarray vizsgálatokkal sikerül azokat a géneket azonosítani, amelyek nem megfelelő működése hozzájárul az egyéni a sugárérzékenységhez, és a sugárterápia mellékhatásainak kialakításához.

A fejezet szerzői az elsők között voltak, akik a sugárhatásra bekövetkező gén-expressziós változásokat tanulmányozták a teljes emberi genomot lefedő, 44000 próbát tartalmazó mikroarray segítségével különböző sugárérzékenységű emberi fibroblaszt sejtekben. Kimutattuk, hogy primer fibroblasztokban mintegy 200 gén válaszolt két órával 2 Gy besugárzást követően a sugárhatásra. A sugárhatásra válaszoló gének többsége különbözött az egyes fibroblaszt sejtvonalakban, ami arra utal, hogy a sugárzásra adott választ jelentősen befolyásolhatja a sejtek egyéni genetikai háttere.

19.1. táblázat. Konszenzus sugárválasz gének primer emberi fibroblaszt sejtekben.

Ontológia csoport		Transzkripció változás			
A gén nev	Génkód	N1-N7	S1	S2	S3
<i>Válasz DNS károsodásra</i>					
GADD45A	NM_001924	+1,55	+1,7	+2,05	+1,92
BTG2	NM_006763	+1,38	+1,75	+1,46	+1,63
PCNA	NM_002592	+1,51	+1,34	+1,39	+1,22
IER5	NM_016545	+1,42	+1,85	+1,65	+1,71
<i>Programozott sejthalál</i>					
BBC3	NM_014417	+1,39	+1,41	+1,71	+1,72
TP53INP1	NM_033285	+1,43	+1,32	+1,35	+1,50
<i>Sejt-ciklus szabályozás</i>					
CDKN1A	NM_000389	+1,90	+1,76	+2,26	+2,05
PPM1D	NM_003620	+1,87	+1,93	+1,93	+2,28
SERTAD1	NM_013376	+1,48	+1,63	+1,28	+1,68
PLK2	NM_006622	+1,53	+2,08	+1,89	+1,72
PLK3	NM_004073	+1,71	+1,66	+1,58	+2,04
<i>Sejtprolifерáció és növekedés szabályozás</i>					
CYR61	NM_001554	-1,36	-1,28	-1,15	-1,37
<i>Sejten belüli jelátvitel</i>					
NM_153337	NM_153337	+1,67	+1,49	+1,90	+1,63
SH2D2A	NM_003975	+1,67	+1,54	+1,88	+1,80
<i>Sejtfelszíni receptorhoz kapcsolódó jelátvitel</i>					
GDF15	NM_004864	+2,04	+1,97	+2,19	+2,25
THSD1	NM_018676	+1,64	+1,61	+1,38	+1,28

Ontológia csoport		Transzkripció változás			
A gén nev	Génkód	N1-N7	S1	S2	S3
<i>Protein metabolizmus</i>					
AY008274	AY008274	+1, 29	+1, 68	+1, 46	+1, 25
<i>Prekurzor származékok és energia termelése</i>					
FDXR	NM_004110	+1, 37	+1, 26	+1, 26	+1, 40
CYP26B1	NM_019885	+1, 57	+1, 34	+1, 28	+1, 41
<i>Sejt-kommunikáció</i>					
OR11A1	NM_013937	+1, 51	+1, 37	+1, 79	+1, 75
<i>Egyéb</i>					
NM_173809	NM_173809	+1, 19	+1, 21	+1, 25	+1, 14
BM921275	BM921275	+1, 20	+1, 19	+1, 16	+1, 18
AMOTL2	NM_016201	-1, 12	-1, 15	-1, 18	-1, 25
ENST00000328685	ENST00000328685	+1, 77	+1, 80	+2, 44	+1, 68
BC010544	BC010544	+1, 32	+1, 34	+1, 48	+1, 61
THC1807182	THC1807182	+1, 94	+1, 73	+2, 01	+1, 58
A_24_P127462	A_24_P127462	+1, 37	+1, 29	+1, 25	+1, 42
NM_024661	NM_024661	+1, 21	+1, 19	+1, 13	+1, 25
NM_152718	NM_152718	+1, 34	+1, 28	+1, 43	+1, 17
THC1943667	THC1943667	+1, 49	+1, 79	+1, 49	+1, 33

A konszenzus gének transzkripciója az összes sejtben megváltozott, A + és - jelek a transzkripció növekedésére, illetve csökkenésére utalnak, Az N1-N7 - normál sugárérzékenyséű sejtek; S1-S3 sugárérzékeny fibroblaszt sejtek,

A vizsgált több mint 44000 génből mindössze 30 válaszolt azonos módon az összes primer sejt vonalban: 28 gén transzkripciója nőtt, 2-é pedig csökkent (19.1. táblázat). A 30 konszenzus sugárválasz gén közel azonos szintű válasza arra utal, hogy e géneknek alapvető szerepe lehet a sugárhatásra kialakuló sejtszintű reakciókban. Úgy gondoljuk, hogy amennyiben az általunk azonosított 30 konszenzus sugárválasz gén sérült a sejtekben, akkor az igen jelentős sugárérzékenységgel jár. E gének károsodása, mivel más alapvető sejtszintű folyamatokban is részt vesznek akár letális is lehet a sejtekre. Azok a gének, amelyek az általunk tanulmányozott fibroblasztok csak egy részében változtatták meg működésüket sugárhatásra, nagy valószínűséggel az egyéni sugárérzékenységgel játszanak szerepet.

Amundson és munkatársai átfogóan tanulmányozták az ionizáló sugárzás által kiváltott transzkripciós válaszokat mieloid és limfoid sejtekben annak érdekében, hogy sugárzás indukálta biomarkereket azonosítsanak. Vizsgálataik során különböző sugárdózisokat, dózisteljesítményeket és időpontokat használtak. Számos sugárválasz gént azonosítottak, némelyikük (*CDKN1A*, *GADD45A*, *PCNA*, *BTG2*, *PPMD1*) az általunk kimutatott konszenzus sugárválasz gének listáján is szerepel.

Rodningen és munkatársai 2005-ben publikált közleményükben bőr eredetű primer fibroblaszt sejteket sugaraztak be 3,5 vagy $3 \times 3,5$ Gy sugárdózissal. Az alkalmazott mikroarray 15000 gént hordozott. A gén-expressziós mintázatot 2 és 24 órával a besugárzás után követték. Közleményük szerint 28 gén működése nőtt, 13-é csökkent 2 órával a 3,5 Gy besugárzás után. A sugárhatásra változó gének száma igen közel van az általunk azonosított konszenzus sugárválasz gének számához, azonban mindössze 3 gén (*CDKN1A*, *TP53INP1*, *PLK3*) változása hasonló. Következő közleményükben, 2008-ban Rodningen és munkatársai azt tanulmányozták, hogy van-e összefüggés a daganatos betegekből izolált fibroblaszt sejtek gén-expressziós mintázata és a sugárterápia következtében kialakuló fibrózis kockázat között. Vizsgálataik során primer fibroblaszt sejtenyészetet alakítottak ki 41 olyan emlődaganatos betegből, akiket 1978 és 1982 között mastectomiát követően sugárterápiával kezeltek. A fibroblaszt sejteket *in vitro* körülmények között 3,5 vagy $3 \times 3,5$ Gy sugárdózissal kezeltek és meghatározták a gén-expressziós mintázatukat. A 41 beteget a fibrózis kockázat alapján öt csoportba sorolták és a fibrózis kockázatot vetették össze a betegek fibroblaszt sejtjeiben sugárhatásra kialakuló gén-expressziós mintázatokkal. A legnagyobb fibrózis kockázati csoport fibroblasztjainak gén-expressziós mintázatát a legkisebb kockázati csoport mintázatával összehasonlítva azt találták, hogy 60 gén különbözően válaszolt a besugárzásra. Az azonosított 60 gén közül 18-at választottak ki, amelyek analízise véleményük szerint megjósolhatja a fibrózis kialakulásának kockázatát. Azt, hogy az általuk javasolt 18 gén sugárhatásra bekövetkező transzkripciósi változásai valóban megjósolhatják a fibrózis kialakulását, még független vizsgálatoknak meg kell erősíteni.

19.5. Daganatok sugárterápiás válaszreakcióinak a becslése

A daganatok sugárterápiája során érdemes lehet a daganatsejtek sugárérzékenységét is ismerni, ennek figyelembe vételével dönthetjük el a megfelelő terápiás protokoll kiválasztását. A daganatok sugárterápiával való kezelhetőségét jelentősen befolyásolja a daganatsejtek saját belső sugárérzékenysége, a daganatok proliferációs kapacitása, a hypoxia mértéke, a tumor mérete, illetve a metasztázisra való hajlam. Prediktív tesztek az első három paraméterre alapozva próbálták meg eddig kidolgozni. A daganatsejtek belső sugárérzékenységét klonogénassayvel, lágy-agar teszttel és sejt-proliferációs tesztekkel becsülhetjük, meghatározhatjuk a daganatsejtek SF2 értékét, vagyis azt, hogy a daganatsejtek hányad része éli túl a 2 Gy dózisú besugárzást. West és munkatársai cervix tumorokban jelentős korrelációt találtak a daganatsejtek SF2 értéke és a sugárterápia eredményessége között. Azon betegek esetében, akiknél az SF2 érték kisebb volt 0,55-nél, a lokális tumor kontroll szignifikánsan jobb volt, mint azon betegeknél, akiknél az SF2 érték meghaladta a 0,55-öt. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy az utóvizsgálatok

nem tudták minden esetben megerősíteni ezeket az eredményeket, és amint azt már a fentiekben említettük a daganatsejtek sugárérzékenységének meghatározása nem egyszerű feladat.

A daganatsejtek proliferatív kapacitásáról, a daganat megkettőződési idő lehetséges méréséről a 11. fejezetben szóltunk. A daganatos sejtek osztódási sebessége alapvetően befolyásolhatja a sugárterápia kimenetelét, illetve a választandó kezelési protokollt. Gyorsan osztódó daganatsejtek esetében kifejezetten hasznos lehet a gyorsított (accelerated, akcelerált) sugárterápiás protokollok alkalmazása, mivel a lerövidült kezelési idő nem engedi a daganatsejtek fokozott repopulációját. Lassan osztódó daganatsejtek esetében azonban a gyorsított terápia alkalmazása kerülendő, mivel megnövelheti a mellékhatások kialakulásának a kockázatát.

A 7. számú fejezetben szóltunk a hypoxia szerepéről a daganat terápiaiban. Több vizsgálat is egyértelműen arra utal, hogy nagy hypoxiás daganatok esetében a sugárterápia sokkal kevésbé alkalmazható, mint jó oxigén ellátással rendelkező daganatok esetében. A 7. fejezetben említett módon a terápia kezdete előtt mérhetjük a daganatok oxigén ellátottságának mértékét. Hypoxiás daganatok esetében egyértelműen jobb lokális tumor kontrollt érhetünk el hypoxiás sugárérzékenyítő szerek alkalmazásával.

Konklúzió

A daganatos betegek egyéni sugárérzékenységének, valamint a daganatsejtek várható sugárválaszának a terápia előtti meghatározása jelentős mértékben hozzájárulhat az egyénre szabott sugárterápia klinikai elterjedéséhez. Mindazonáltal a jelenleg rendelkezésünkre álló módszerek még nem teszik lehetővé azt, hogy az egyén szintjén megjósoljuk a sugárreakciókat.

19.6. Mellékletek

1. számú melléklet

Sugárérzékenységgel járó öröklött genetikai megbetegedések

Ataxiatelangiectasia – Autoszomális recesszíven öröklődő megbetegedés. Tünetei a kisagy eredetű ataxia (egyensúlyzavarokkal járó koordinálatlan mozgás) és a telangiectasia (a bőr kisereinek a látható tágulata). A megbetegedés az immunrendszer zavaraival gyakori fertőzésekkel és daganat előfordulással jár együtt. A betegek extrém módon sugárérzékenyek, az ATM fehérje ismeri fel a kétláncú DNS-töréseket.

Li-Fraumeni szindróma – Autoszomális dominánsan öröklődő megbetegedés, amelyet a p53 tumor szuppresszor génben található mutációk okoznak. Rendkívül gyakoriak a mellékvese-, emlő- és agydaganatok, szarkomák. Daganatok alakulnak ki az érintettek közel 90 %-ában. A p53 fehérje központi szerepet játszik a sugárválasz reakciókban.

Fanconi anémia – A megbetegedést legalább 12 különböző gén mutációja okozhatja. Közülük az egyik az X-kromoszómához kötött, a többi autoszomális recesszív módon öröklődik. Tünetei közül a legsúlyosabb a gerincvelő progresszív leépülése. A betegek kistermetűek, kis fej körfogattal. Gyakoriak a daganatos megbetegedések.

Nijmegen-törés szindróma – Autoszomális recesszíven öröklődő megbetegedés, amelyet a 8-as kromoszómán található NBS1 gén mutációja okoz. A 4. fejezetben említettük, hogy az NBS1 gén fontos szerepet játszik a kétláncú DNS károsodások javításában. A betegségre kromoszóma instabilitás jellemző, gyakoriak a kromoszómatörések miatt kialakuló átrendeződések. Tünetei mikrocefália, mentális visszamaradottság, immunhiányos megbetegedés, visszatérő fertőzések, gyakori daganatok. A Nijmegen-törés szindrómában szenvedők igen sugárérzékenyek.

Ligáz IV szindróma – Igen ritka, autoszomális recesszíven öröklődő megbetegedés, amelyet a ligáz IV enzim génjében jelenlévő mutációk okoznak. Az. 5. fejezetben említettük, hogy a ligáz IV enzimnek alapvető szerepe van a kétláncú DNS-törések javításában és az aktív immunrendszer kialakításáért felelős V(D)J rekombinációban. A megbetegedésben szenvedők tüneteinek nagyon hasonlóak a Nijmegen-törés szindrómában szenvedők tüneteinek, így megfigyelhetők az igen súlyos immunrendszeri elégtelenség, a mikrocefália, mentális visszamaradottság tüneteinek. Jellemzőek a visszatérő fertőzések és az igen gyakori daganatok. A szindrómában szenvedők sugárérzékenyek.

Artemis/DCLRE1C szindróma – Igen ritka, autoszomális recesszíven öröklődő súlyos immunhiányos megbetegedés, amelyet az Artemis génben jelenlévő mutációk okoznak. A szindrómában szenvedők túlnyomó többsége a navaho és az apacs indián törzsekhez tartozik. Nagyfokú sugárérzékenységgel jár, mivel az Artemis fehérje jelentős szerepet játszik a kétláncú DNS-törések javításában.

Cernunnos/XLF hiány szindróma – A súlyos immunhiányos megbetegedések extrém ritka formája. A betegekre a súlyos immunrendszeri zavarok mellett a mikrocefália, a növekedési visszamaradottság, a T- és B-sejtek csökkent száma, valamint nagyfokú su-

gárérzékenység jellemző. A Cernunnos/XLF fehérje a nem-homológ DNS végeket összekapcsoló javító folyamatban játszik fontos szerepet.

Cockayne szindróma – Autoszomális, recesszíven öröklődő megbetegedés. Legalább három gén mutációja okozhatja, amelyek a transzkripcióhoz kapcsolt DNS hibajavító folyamatokban játszanak szerepet. Jellemzői a korai öregedés, fényérzékenység, törpe növés, sükettség, idegrendszeri, valamint csont- és ízületi megbetegedések, madárarc, stb.

Bazal sejtes nevoid karcinóma szindróma – Autoszomális, dominánsan öröklődő megbetegedés, amelyet a 9-es kromoszómán található PTCH génben jelenlévő mutációk okoznak. A PTCH1 gén membránhoz kötött tumor szuppresszor gén, amely a jelátviteli folyamatokban játszik szerepet. A betegségre jellemző a bazal sejtes bőr tumorok nagyon korai megjelenése. A koponya gyakran, már az újszülöttekben torzult. A betegségben szenvedők fokozott sugárérzékenysége nem teljesen tisztázott.

Gardner szindróma – A familiáris adenomatózis polipózis szindróma egyik alfaja. Autoszomális, dominánsan öröklődő megbetegedés, amelyet az 5-ös kromoszómán található APC tumor szuppresszor génben jelenlévő mutációk okoznak. A betegségre a vastagbélben kialakuló nagyszámú polip megjelenése, illetve más lokalizációban kialakuló daganatok a jellemzőek. A betegségben szenvedők fokozott sugárérzékenysége nem teljesen tisztázott.

Usher szindróma – Legalább tíz különböző gén (CDH23, CLRN1, GPR98, MYO7A, PCDH15, USH1C, USH1G, USH2A és még két azonosítatlan) mutációja okozhatja az autoszomális recesszív megbetegedés mutációját. A tünetek különböző súlyosságúak lehetnek. Általában visszafordíthatatlan halláskárosodással, látási zavarokkal, vaksággal jár. A betegségben szenvedők fokozott sugárérzékenysége nem teljesen tisztázott.

Down kór – A 21-es kromoszóma triszómiája a leggyakoribb öröklött kromoszóma rendellenesség. A Down kóros betegekből származó fibroblasztok és limfociták *in vitro* körülmények között gyakran sugárérzékenyek.

2. számú melléklet

Az egyéni sugárérzékenység mérésére használható, az Országos Frédéric Joliot-Curie Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató intézetben alkalmazott protokollok részletes ismertetése

Primer emberi fibroblaszt sejtkultúra készítése

Emberi primer fibroblaszt sejtkultúrát daganatos betegekből származó bőrbioptizás mintákból lehet kialakítani. A mintákat közvetlenül a betegből való eltávolítás után jég-hideg PBS oldatba helyezjük és 4 °C-on tároljuk a feldolgozásig. A feldolgozás az esetek túlnyomó többségében 6 órán belül meg kell, hogy történjen, de tapasztalataink szerint a minták felhasználási lehetőségét nem érinti a 12 órán keresztül történő tárolás sem. A feldolgozás során a bőrmintákat 1 mm átmérőjű darabokra vágjuk, keresztezett szikékkel. Többszöri PBS oldatban való mosás után a bőrdarabkákat 25 cm² felületű tenyésztő edényekbe tesszük, és 1,5 ml 40 % főtális borjú szérumot tartalmazó DME tápoldatot adunk. Általában 3-4 nap elteltével a bőrdarabkák letapadnak a tenyésztő edény aljára, ekkor a médiumot 5 ml-re és 20 % főtális borjú szérum tartalomra egészítjük ki. Egy hét elteltével először keratinociták, majd fibroblasztok nőnek ki a letapadt bőrdarabokból. Amikor a kinőtt sejtek kolóniáknaként 2-4 mm-es felületet lefednek (2-3 hét) a sejteket tripszin-EDTA kezeléssel begyűjtjük és DME + 20 % főtális borjú szérum jelenlétében tenyésztjük. A keratinociták nehezen gyűjthetők be tripszin-EDTA kezeléssel, és emellett rövid idő alatt osztódó képességüket is elvesztik. Így, a tenyészet a második áttöltést követően gyakorlatilag csak fibroblaszt sejteket tartalmaz. A sejteket 20 % szérum és 10 % DMSO tartalmú médiumban való fagyasztással folyékony nitrogénben tároltuk.

In vitro növeő sejtek sugárérzékenységének vizsgálata kolónia-képző assay-jel

A vizsgálandó sejteket 100 mm átmérőjű Petri csészére oltjuk. A sejtszám a sejt-típustól függ. Daganatsejtek esetében 500 sejt/edény, primer emberi fibroblaszt sejtek esetében 500 és 1500 sejt/edény. Hat-tizenkét órával a kioltás után a sejteket különböző dózisu Co-60 γ -sugárzással kezeljük (Gammatron-3, Siemens, Erlangen, Németország). Minden dózis esetében 2-3 Petri csészét használunk, és a méréseket 2-3-szor ismételjük. A sejteket két héttig tenyésztjük, az első hét végén friss médiumot adunk. Két hét elteltével a kolóniákat Coomassie Brillant Kék festékkel festjük, és megszámloljuk. A sejtszámot a kontroll Petri csészéken található sejtszámhoz viszonyítjuk.

Sejt-proliferációs assay a sejtpusztulás mérésére

A klasszikus sejt-proliferációs reagens az MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromid) sárga színű tetrazol vegyület, amelyet az élő sejtek mitokondriális dehidrogenáz enzimeit lila színű, vízben oldhatatlan formazán származékká alakítanak. A reakciót követően a reakcióelegyben lévő anyagokat többször meg kell mosni a háttér csökkentésére, majd ezt követően szerves oldószerben a formazán származékot fel kell oldani. Ez igen munkaigényes folyamat, amely jelentős formazán veszteséggel is

járhat. Ezért laboratóriumunkban előnyben részesítjük a Roche Applied Science által kifejlesztett WST-1 (4-[3-(4-Iodophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzene disulfonate) reagenst. A WST-1 mitokondriális dehidrogenázok általi metabolizációját követően keletkező formazán származék vízoldható, így a WST-1 reagens sejtekhez való adását követő minden további lépés elhagyható, és a keletkező színes formazán származék fényelnyelése 1-4 óra elteltével mérhető.

Az OSSKI-ban az alábbi protokollt követjük a sugárzás kemoterápiás ágensekkel kombinált hatásának mérésére: A sejteket 180 μ l tenyésztő folyadékban 96 lyukú tenyésztő edényre oltjuk. A kioltott sejtszám daganatsejtek esetében általában 250-750 között van, míg primer fibroblaszt sejtek esetében 500-1000 sejtet oltunk ki. A sejteket 24 óra elteltével kezeljük a megfelelő kemoterápiás ágenssel, majd 1-2 óra múlva különböző dózisu ionizáló sugárzással. A nem kezelt sejtek szaporodását naponta ellenőrizzük. A kioltást követő 5-6. napon 20 ml WST-1 reagenst adunk a sejtekhez, a fényelnyelésben bekövetkező változásokat 1, 2 és 3 óra elteltével 450 (a WST-1 származék specifikus fényelnyelése) és 630 (háttérérték) nm-en mérjük. A nem kezelt, negatív kontroll minták mellett mindig vannak olyan pozitív kontroll mintáink is, amelyekben teljes sejtpusztulás alakul ki. A fényelnyelés alapján kalkuláljuk a sejtek túlélését.

Kromoszóma aberrációk vizsgálata limfocitákban

A kromoszóma aberrációk analizéséhez a limfocitákat RPMI-1640 médiumban 10 % főtális borjú szérum tartalmú médiumban az első osztódási ciklusig. A limfociták osztódását 2 % phytohemagglutinin adásával indítjuk be. A teljes vérminták metafázisos blokkolása colcemiddel (0,05 μ g/ml), a sejtek feltárása 0,075 M KCl hypotonizáló oldattal, míg fixálása metanol-ecetsav 3:1 arányú keverékében történik. A kromoszóma aberrációkat a WHO előírása szerint különítjük el. Egyéenként 100 metafázist értékelünk, míg az *in vitro* vizsgálatok eredményeinek felhasználásakor 200 metafázis számolásának eredményeiből indulunk ki. Az egésztest-ekvivalens dózisok számolása a korábban *in vitro* 6-23 MeV foton besugárzások hatására felvett kalibrációs görbék alapján történik.

Mikronukleuszassay

A besugárzott limfociták osztódását RPMI1640 médiumban phytohemagglutininnal serkentjük. Negyvennégy órával később a citokinezist Cytochalasin B (6 mg/ml) adásával blokkoljuk. A tenyésztés kezdetétől számított 72. órában a sejteket centrifugálással begyűjtjük, és hipotóniás sóoldattal kezeljük. Újabb centrifugálás és fixálás után a limfocitákat Giemsa festékkel festjük és vizsgáljuk a két-magvú (binukleáris) sejtekben a mikronukleuszok számát.

Egy-sejt elektroforézis, vagy komet-assay

Különböző sugárérzékenységgű emberi fibroblaszt sejteket 2-6 Gy sugárdózissal besugarozunk. A besugárzott sejteket alacsony dermedési hőmérsékletű agarózzal keverjük, és mikroszkópos tárgylemezre visszük. Az agaróz dermedése után a sejteket SDS tartal-

mú puffer oldattal feloldjuk. A tárgylemezen lévő sejteket neutrális (kétláncú DNS-törés kimutatása) vagy alkálikus (egyláncú DNS-törés kimutatása) közegben elektroforetizáljuk. Etidium-bromidos festést követően az egyes sejteket fluoreszcens mikroszkóppal vizsgáljuk. A fluoreszcens jelet videokamerával digitalizáljuk és kvantitatív módon, számítógéppel analizáljuk. A DNS repair nyomon követésére a kometassay-t különböző időpontokban a besugárzás után is elvégezzük.

Southern blot vizsgálat

A Southern blot analízis során általában 10-10 μg DNS-t emésztünk a megfelelő restrikciós enzimekkel és a mintát 0,7 %-os agaróz gélen futtatjuk. Ezt követően a mintát kapilláris transzferrel nylon membránhoz kötjük 0,4 M nátrium-hidroxid oldatban. Egy éjszakán keresztül tartó transzfer után a membránt 2xSSC-ben öblítjük, és levegőn megszárítjuk. A membránokat a vizsgálandó génre specifikus radioaktív, vagy nem-radioaktív módon jelölt próbákkal hibridizáljuk. A hibridizációt egy éjszakán át 65 °C-on végeztük 5xSSC, 2xDenhardt oldat, 20 mM Tris-HCl, pH 7,5; 0,1 % SDS és 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ denaturált lazac sperma DNS oldatban. A hibridizáció után a membránt 2xSSC, 0,1 % SDS-ben szobahőmérsékleten öblítjük 20 percig, ezt követően pedig először 1xSSC, 0,1 % SDS, majd 0,2xSSC, 0,1 % SDS oldatban 65-65 °C-on 20-20 percet mossuk.

Az RNS expresszióban bekövetkező változások vizsgálata Northern blot segítségével

Az RNS expresszió változásainak mérésére 30-30 μg teljes sejt RNS-t 75 °C-on 5 percig denaturálunk 20 μl felvivő pufferben (3,5 μl víz, 12,5 μl formamid, 4 μl formaldehid, 2,5 μl 50 % glicerin és 5 μl 10xMOPS puffer). Az RNS mintát 2xMOPS pufferben 1,2 % agaróz gélen futtatjuk. A gél 0,66 M, az elektroforézis puffer 0,22 M formaldehidet tartalmaz. Az elektroforézist követően az RNS-t kapilláris transzferrel nylon membránra visszük 10xSSC pufferben 4 órán keresztül. A membránt 2xSSC-vel öblítjük és 80 °C-on 1 órát szárítjuk. A hibridizációt a Southern vizsgálatnál leírtaknak megfelelően véghezvük, annak kivételével, hogy a hibridizációs oldat 10 % dextrán szulfátot is tartalmaz. Az RNS minták mennyiségének ellenőrzésére a membránokat egér α -aktin próbával is hibridizáljuk.

RNS izolálás sejt kultúrában növekvő besugárzott sejtekből, és jelölés mikroarray vizsgálatokhoz

Emberi primer fibroblaszt sejteket 75 cm^2 felületű flaskákban tenyésztjük, amíg a sejtek teljesen össze nem érnek. Ezt követően, friss médiumot adunk, és a sejteket további két napig tenyésztjük, majd 2 Gy Co-60 γ -sugárzással kezeljük (Gammatron-3; dózisteljesítmény: 0,24 Gy/perc). Két órával a besugárzást követően RNS-t izolálunk a fibroblasztokból (RNeasy Mini Kit, Qiagen, Inc., Valencia, CA, USA). Az RNS koncentrációját GeneQuant-pro (Amersham Biosciences, Amersham, Egyesült Királyság) fotométerrel határozzuk meg. Az RNS minőségét formaldehid-agaróz gél elektroforézissel (lásd korábban) és az Agilent 2001 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Palo Alto, CA,

USA) készülékekkel ellenőrizzük.

500 ng teljes sejt RNS-t jelöltünk vagy Cyanine 3-CTP (Cy3), vagy pedig Cyanine 5-CTP (Cy5) fluoreszcens festékekkel (PerkinElmer, Boston, MA, USA) a Low RNA Input Fluorescent Linear Amplification Kit (Agilent Technologies) segítségével. A jelölt RNS-eket az RNeasy MinElute Cleanup Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Németország) segítségével tisztítjuk.

Mikroarray hibridizáció és analízis

Egy, a teljes emberi genomot lefedő (44290 próba) mikroarrayt (Whole Human Genome 60-mer OligoMicroarrays; G4112A, Agilent Technologies) használtunk a sugárzás indukálta gén-expressziós változások tanulmányozására. Az esetek többségében a mintákkal két hibridizációt végeztünk, festékcserével. A hibridizációt az In-situ Hybridization Kit Plus (Agilent Tech.) segítségével végeztük, az array-eket SSPE oldattal és Agilent Stabilization and Drying Solution-al mostuk a gyártó javaslatai alapján. A hibridizációt követően a fluoreszcens jeleket Agilent Microarray Scanner System-el detektáltuk. A jelek kvantitatív analízisét az Agilent G2567AA Feature Extraction Software (v.7.5)-el végeztük, az alapértékek használatával. A mikroarray adatok további feldolgozását, az egyes gén-expressziós mintázatok kvantitatív összehasonlítását a Rosetta Luminator Systemmel (Agilent Technologies) végeztük. A gén-expressziós változásokat akkor fogadtuk el valószínűnek, ha a különbség statisztikailag szignifikáns volt ($P < 0,001$).

A sugárválasz génekről a különböző információkat a GeneCards internetes adatbázisból nyertük. A gének ontológiai (funkcionális) csoportba sorolására az interneten elérhető eGOn, és FatiGO programokat alkalmaztuk.

A sugárzás-indukálta transzkripciós reakciók kvantitatív vizsgálata valósidejű polimeráz láncreakcióval

Kvantitatív valósidejű polimeráz láncreakció (RT-PCR) végzésére először az RNS mintákról cDNS-t készítünk az alábbiak szerint: 1 μg teljes sejt RNS-t 0,5 μg oligo(dT)₁₅ primerrel keverünk 5 μl végtérfogatban. Az elegyet 70°C-on 5 percig inkubáljuk, majd jégen hűtjük. A reverztranszkripciós elegy 3 mM MgCl₂-ot, 0,5 mM dNTP-t, ImProm-II reverz transzkriptázt (Promega Corp.) és a megfelelő reakció puffert tartalmaz 15 μl végtérfogatban. Az elegyhez adjuk a fenti RNS - primer keveréket. A keverékeket először 25°C-on 5 percet, majd 42 °C-on 1 órát inkubáljuk DNS sokszorozóban. Ezt követően a reverz transzkriptáz enzimet denaturáljuk, 70°C-on 15 perc alatt. Az RT-PCR reakciót Rotor-Gene 3000 Real Time ThermalCycler-ben (Corbett Life Science, Mortlake, Ausztrália) végezzük, DyNAmo™ HS SYBR® Green qPCR Kit (Finzymes, Keilaanta, Finnország) alkalmazásával a gyártó javaslatainak megfelelően. A reakcióelegy 0,5 μl -t tartalmaz a reverz transzkriptáz-ból, amihez az adott génre specifikus oligonukleotid primer párból 0,5 μM -t adunk, a végtérfogat 20 μl . A sokszorozási lépés előtt a kezdeti denaturációt 95°C-on 15 percig végezzük. Ezt követően 35 cikluson keresztül sokszorozzuk a cDNS-t, az alábbi ciklus paraméterek alkalmazásával: 94°C-on 10 másodperc,

60°C-on 30 másodperc és 72°C-on 30 másodperc. A végső kiterjesztő lépést 72°C-on 10 percig végezzük. A végtermékek specifikusságát az olvadási pont meghatározásával, illetve a termékek poliakrilamid gélen történő elektroforézisével ellenőrizzük. Az RT-PCR reakció során mindig 3 párhuzamos mintát sokszorozunk és a kísérletet kétszer ismétljük. Az egyes RNS minták esetleges minőségi és mennyiségi eltéréseinek kiküszöbölésére a transzkripció válaszokat a párhuzamosan végzett β – *aktin* és GAPDH expresszióhoz igazítjuk, a Rotor-Gene version 6.0.33 software összehasonlító CT módszere alapján (Corbett Life Science).

Irodalomjegyzék

- [1] Amundson SA, Lee RA, Koch-Paiz CA et al.: Differential Responses of Stress Genes to Low Dose-Rate γ Irradiation. *MolCancerRes.* 1:p445-452. 2003.
- [2] Amundson SA, Grace MB, McLeland CB et al.: Human In vivo Radiation-Induced Biomarkers: Gene Expression Changes in Radiotherapy Patients. *Cancer-Res.* 64:p6368-6371. 2004.
- [3] Amundson SA, Bittner M, Chen Y et al.: Fluorescent cDNA microarray hybridization reveals complexity and heterogeneity of cellular genotoxic stress responses. *Oncogene.* 18:p3666-3672. 1999.
- [4] Amundson SA, Shahab S, Bittner M et al.: Identification of potential mRNA markers in peripheral blood lymphocytes for human exposure to ionizing radiation. *RadiatRes.* 154:p342-346. 2000.
- [5] Amundson SA, Bittner M, Meltzer P et al.: – Physiological function as regulation of large transcriptional programs: the cellular response to genotoxic stress. *Comp-BiochemPhysiol.* 129:p703-710. 2001.
- [6] Arlett CF: Human cellular radiosensitivity – the search for the diagnostic holy grail or a poisoned chalice. *Advances in radiation biology.* (editors: Nygaard OF, Sinclair WK, Lett JT.) Academic Press, New York, p273-292. 1992.
- [7] Barber JBP, Burril W, Spreadborough AR et al.: Relationship between in vitro chromosomal radiosensitivity of peripheral blood lymphocytes and the expression of normal tissue damage following radiotherapy for breast cancer. *RadiotherOncol.* 55:p179-186. 2000.
- [8] Borgmann K, Roper B, El-Awady RA et al.: Indicators of late normal tissue response after radiotherapy for head and neck cancer: Fibroblasts, lymphocytes, genetics, DNA repair, and chromosome aberrations. *RadiotherOncol.* 64:p141-152. 2002.
- [9] Borgmann K, Hoeller U, Nowack S, Bernhard M, Röper B, Brackrock S, Petersen C, Szymczak S, Ziegler A, Feyer P, Alberti W, Dikomey E: Individual radiosensitivity

- measured with lymphocytes may predict the risk of acute reaction after radiotherapy. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 71:p256-264. 2008.
- [10] Brock VA, Tucker SL, Geara FB et al.: Fibroblast radiosensitivity versus acute and late normal skin responses in patients treated for breast cancer. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 32:p1371-1379. 1995.
- [11] Burnet NG, Nyman J, Turesson I et al.: Prediction of normal-tissue tolerance to radiotherapy from in-vitro cellular radiation sensitivity. *Lancet* 339:p1570-1571. 1992.
- [12] Burnet NG, Nyman J, Turesson I et al.: The relationship between cellular radiation sensitivity and tissue response may provide the basis for individualising radiotherapy schedules. *RadiotherOncol.* 33:p228-238. 1994.
- [13] Busch D.: Genetic susceptibility to radiation and chemotherapy injury: diagnosis and management. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 30:p997-1002. 1994.
- [14] Carney JP, Maser RS, Olivares H et al.: The hMre11/hRad50 protein complex and nijmegen breakage syndrome: Linkage of double-strand break repair to the cellular DNA damage response. *Cell.* 93:p477-486. 1998.
- [15] Deschavanne PJ, Debieu D, Fertil B, Malaise EP: Re-evaluation of in vitro radiosensitivity of human fibroblasts of different genetic origin. *Int. J. RadiatBiol.* 50:p279-293. 1986.
- [16] Dikomey E, Borgmann K, Peacock J et al.: Why recent studies relating normal tissue response to individual radiosensitivity might have failed and how new studies should be performed. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 56:p1194-1200. 2003.
- [17] Geara FB, Peters LJ, Kian Ang K et al.: Prospective comparison of in vitro normal cell radiosensitivity and normal tissue reactions in radiotherapy patients. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys* 27:p1173-1179. 1993.
- [18] EMBL EBI Array Express Database (<http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/>)
- [19] Explore Gene Ontology (eGOn) (<http://nova2.idi.ntnu.no/egon>)
- [20] FatiGO Gene Ontology Data Mining (<http://www.fatigo.org/>)
- [21] Gene Cards Database (<http://www.genecards.org>)
- [22] Hall EJ: Radiobiology for the radiologist. Fifth Edition. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- [23] Hall EJ and Giaccia AJ: Radiobiology for the Radiologist. Sixth Edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006.

- [24] Jackson SP: Sensing and repairing DNA double-strand breaks. *Carcinoge.* 23: p687-696. 2002.
- [25] Jeggo PA: Identification of genes involved in repair of DNA double-strand breaks in mammalian cells. *RadiatRes* 150:S80-91. 1998.
- [26] Johansen J, Bentzen SM, Overgaard J, Overgaard M: Relationship between the in vitro radiosensitivity of skin fibroblasts and the expression of subcutaneous fibrosis, telangiectasia, and skin erythema after radiotherapy. *RadiotherOncol.* 40:p101-109. 1996.
- [27] Kis E, Szatmári T, Keszei M, Farkas R, Ésik O, Lumniczky K, Falus A, Sáfrány G: Microarray analysis of radiation response genes in primary human fibroblasts. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 66:p1506-14. 2006.
- [28] Nias AHW. *An Introduction to Radiobiology.* Second Edition, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England 2000.
- [29] Peacock J, Ashton A, Bliss J et al.: Cellular radiosensitivity and complication risk after curative radiotherapy. *RadiotherOncol.* 55:p173-178. 2000.
- [30] Polgár Cs, Major T, Sáfrány G: Sugárterápia. „Az Onkológia Alapjai” (szerk. Kásler M) Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, p123-148. 2011.
- [31] Rotman G, Shiloh Y ATM: From gene to function. *HumMolGenet.* 7:p1555-1563. 1998.
- [32] Rodningen OK, Overgaard J, Alsner J et al.: Microarray analysis of the transcriptional response to single or multiple doses of ionizing radiation in human subcutaneous fibroblasts. *RadiotherOncol.* 77:p231-240. 2005.
- [33] Rødningen OK, Børresen-Dale AL, Alsner J, Hastie T, Overgaard J: Radiation-induced gene expression in human subcutaneous fibroblasts is predictive of radiation-induced fibrosis. *RadiotherOncol.* 86:p314-320. 2008.
- [34] Rudat V, Dietz A, Conradt C, Flentje M: In vitro radiosensitivity of primary human fibroblasts: Lack of correlation with acute radiation toxicity in patients with head and neck cancer. *RadiotherOncol.* 43:p181-188. 1997.
- [35] Russell NS, Grummels A, Hart AM et al.: Low predictive value of intrinsic fibroblast radiosensitivity for fibrosis development following radiotherapy for breast cancer. *Int. J. RadiatBiol.* 73:p661-670. 1998.
- [36] Steel GG (editor): *Basic Clinical Radiobiology* Third edition, Arnold, London, UK, 2002.

- [37] Tucker SL, Turesson I, Thames HD: Evidence for individual differences in the radiosensitivity of human skin. *Eur. J. Cancer.* 28:p1783-1791. 1992.
- [38] Turesson I.: Individual variation and dose dependency in the progression rate of skin telangiectasia. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 19:p1569-1574. 1990.
- [39] Weng L, Dai H, Zhan Y et al.: Rosetta error model for gene expression analysis. *Bioinformatics.* 22:p1111-1121. 2006.
- [40] West CML, Davidson SE, Hendry JH, Hunter RD: Prediction of cervical carcinoma response to radiotherapy. *Lancet* 338:p818. 1991.
- [41] West CML, Davidson SE, Hendry JH, Hunter RD: Intrinsic radiosensitivity and prediction of patient response to radiotherapy for carcinoma of the cervix. *The British Journal of Radiology,* 68:p819-823. 1993.

20. fejezet

Biológiailag effektív dózis (BED) alkalmazása a teleterápiában – számolási feladatok

Pesznyák Csilla és Dian Eszter

20.1. Elmélet: BED számítása

A BED képlete:

$$BED = n d \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

Hibás kezelés esetén a következő képletet kell alkalmazni:

$$BED = n d_A g \left[1 + \frac{g d_A}{\alpha/\beta} \right] + m d_B g \left[1 + \frac{g d_B}{\alpha/\beta} \right]$$

- n - frakciószám, amikor nem megfelelő frakciódózissal (d_A) kezeltük a beteget
- m – frakciószám, amikor már ki lett javítva a frakciódózis (d_B)
- g – inhomogenitás index, ha a dóziseloszlást adott értékre normáljuk (dóziseloszlás görbéken ez a 100 %), akkor adott szerv dózisellátottságának és a referencia értéknek a hányadosa a g inhomogenitási index. Például, ha az adott térfogat dózisellátottsága 100 %, akkor a $g = 1$, a 80 %-os dózislefedettség esetén $g = 0,8$, illetve a 105 % esetében a $g = 1,05$. (ld 12. fejezet)

Az α/β jellegzetes értékei:

- $\alpha/\beta = 10$ Gy – gyorsan növő tumor
- $\alpha/\beta = 4$ Gy – lassan növő tumor
- $\alpha/\beta = 3$ Gy – normálszövetek késői sugárhatása
- $\alpha/\beta = 2$ Gy – központi idegrendszer szövetei késői sugárhatás esetében

A BED_x jelölésben található alsó index (x) az α/β értékét jelöli Gy-ben.

A feladatok megoldásához szükség lehet a másodfokú egyenletek megoldóképletére:

$$ax^2 + bx + c = 0$$
$$x_{1,2} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

20.1.1. Feladatok

1. Számolja ki, hogy mekkora a kezelési összdózis és a biológiailag effektív dózis, ha a beteget 2 Gy frakciódózissal 35 kezelést kapott!

A késői mellékhatások esetében az $\alpha/\beta = 3$ Gy, míg a tumor és a korai mellékhatások esetében $\alpha/\beta = 10$ Gy.

Megoldás :

$$d = 2 \text{ Gy}$$

$$n = 35$$

$$D = n d = 35 \cdot 2 \text{ Gy} = 70 \text{ Gy}$$

$$BED = D \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

$$BED_{10} = 70 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] = 84 \text{ Gy}$$

$$BED_3 = 70 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 116,6 \text{ Gy}$$

2. Számolja ki, hogy mekkora a BED (biológiailag effektív dózis) értéke a korai és a késői mellékhatások tekintetében, ha műtét előtti rectum-besugárzást végeztek 50,4 Gy összdózissal, 28 frakcióban! A korai mellékhatások esetében az $\alpha/\beta = 10$ Gy, míg a korai mellékhatások esetében $\alpha/\beta = 3$ Gy.

Megoldás :

$$D = 50,4 \text{ Gy}$$

$$n = 28$$

$$D = n d \Rightarrow d = \frac{D}{n} = \frac{50,4 \text{ Gy}}{28} = 1,8 \text{ Gy}$$

$$BED = D \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

$$BED_{10} = 50,4 \text{ Gy} \left[1 + \frac{1,8 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] = 59,5 \text{ Gy}$$

$$BED_3 = 50,4 \text{ Gy} \left[1 + \frac{1,8 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 80,6 \text{ Gy}$$

3. Számolja ki, hogy mekkora a BED (biológiailag effektív dózis) értéke tüdő-tumor esetében a tumor és a gerincvelő késői mellékhatására való tekintettel, ha a beteget 60 Gy összdózissal, 30 frakcióban kezelték!

A tumorra az $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$, míg a gerincvelő késői mellékhatása esetében $\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$.

$$\left(\begin{array}{l} \text{Megoldás :} \\ d = 2 \text{ Gy} \\ BED_{10} = 72 \text{ Gy} \\ BED_2 = 120 \text{ Gy} \end{array} \right)$$

4. Hasonítsa össze az alábbi két (a és b) műtét előtti rectum sugárkezelési protokoll biológiailag effektív dózisát tumorra ($\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$) és a bélre gyakorolt késői mellékhatás ($\alpha/\beta = 4,3 \text{ Gy}$) tekintetében!

Az első kezelési protokoll alapján 25 Gy összdózissal kezelnék a beteget 5 frakcióban, míg a másik kezelési protokoll alapján 50,4 Gy dózissal kezelnék a beteget 28 frakcióban.

Megoldás :

a) $D_1 = 25 \text{ Gy}, n = 5$

b) $D_2 = 50,4 \text{ Gy}, n = 28$

a) $BED_{10} = 25 \text{ Gy} \left[1 + \frac{5 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] = 37,5 \text{ Gy}$

$$BED_{4,3} = 25 \text{ Gy} \left[1 + \frac{5 \text{ Gy}}{4,3 \text{ Gy}} \right] = 54,1 \text{ Gy}$$

$$b) \text{BED}_{10} = 50,4 \text{ Gy} \left[1 + \frac{1,8 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] = 59,5 \text{ Gy}$$

$$\text{BED}_{4,3} = 50,4 \text{ Gy} \left[1 + \frac{1,8 \text{ Gy}}{4,3 \text{ Gy}} \right] = 71,5 \text{ Gy}$$

5. Az emlőtumoros beteget 50 Gy összdózissal kezelik 25 frakcióban. Hasonlítsa össze a kezelés bőrre számított biológiailag effektív dózisékat korai és késői mellékhatások tekintetében!

A bőr korai mellékhatása az erythema, melyre az $\alpha/\beta = 12,3 \text{ Gy}$ (Bentzen, 1989), a késői mellékhatás a fibrózis, mely esetében az $\alpha/\beta = 1,7 \text{ Gy}$ (Bentzen and Overgaard 1991).

Megoldás :

$$D = 50 \text{ Gy}$$

$$n = 25$$

korai:

$$\text{BED}_{12,3} = 50 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{12,3 \text{ Gy}} \right] = 58,1 \text{ Gy}$$

késői:

$$\text{BED}_{1,7} = 50 \text{ Gy} \left[1 + \frac{12 \text{ Gy}}{1,7 \text{ Gy}} \right] = 108,8 \text{ Gy}$$

6. Számolja ki a kezelés biológiailag effektív dózisékat (BED), ha a beteg kezelése két részből állt! Először 50 Gy-t kapott 25 frakcióban, majd ezt követően 15 Gy-jel kezelték 3 frakcióban.

Az $\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$.

Megoldás :

$$a) \left. \begin{array}{l} D_1 = 50 \text{ Gy} \\ n_1 = 25 \end{array} \right\} \Rightarrow d_1 = \frac{D_1}{n_1} = \frac{50 \text{ Gy}}{25} = 2 \text{ Gy}$$

$$b) \left. \begin{array}{l} D_2 = 15 \text{ Gy} \\ n_2 = 3 \end{array} \right\} \Rightarrow d_2 = \frac{D_2}{n_2} = \frac{15 \text{ Gy}}{3} = 5 \text{ Gy}$$

$$\text{BED} = D_1 \left[1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right] + D_2 \left[1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta} \right]$$

$$\text{BED} = 50 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy}} \right] + 15 \text{ Gy} \left[1 + \frac{5 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy}} \right] = 152,5 \text{ Gy}$$

7. A kezelőszemélyzet hibájából az eredeti terv (10 frakció, 3 Gy frakciódózissal) helyett az első frakcióban 6 Gy frakciódózissal kezelték a beteget. Hogyan kell a hibát korigálni, ha a tumorra számított $\alpha/\beta = 10$ Gy, az egészséges szövetre $\alpha/\beta = 3$ Gy?

Megoldás :

Tervezett kezelés:

$$BED_{10} = n d \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] = 10 \cdot 3 \text{ Gy} \left[1 + \frac{3 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] = 39 \text{ Gy}$$

$$BED_3 = n d \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] = 10 \cdot 3 \text{ Gy} \left[1 + \frac{3 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 60 \text{ Gy}$$

Hibás kezelés:

$$BED_{10} = 1 \cdot 6 \text{ Gy} \left[1 + \frac{6 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] = 9,6 \text{ Gy}$$

A két kezelés közötti különbség: $BED_{10} = 29,4 \text{ Gy}$

A következő lépésben meg kell határozni a hiányzó kezelés d_x frakciódózisát.

$$9d_x \left(1 + \frac{d_x}{10} \right) = 29,4 \text{ Gy}$$

$$9d_x + \frac{9}{10}d_x^2 - 29,4 \text{ Gy} = 0 \quad / \cdot 10$$

$$9d_x^2 + 90d_x - 294 = 0$$

$$d_{x_{1,2}} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

Ahol:

$$a = 9$$

$$b = 90$$

$$c = -294$$

$$d_{x_{1,2}} = \frac{-90 \pm \sqrt{90^2 - 4 \cdot 9 \cdot (-294)}}{2 \cdot 9} = \frac{-90 \pm 136,7}{18} = 2,59 \text{ Gy}$$

Az új frakciódózis tehát: $d_x = 2,59 \text{ Gy}$

Korrekción után meg kell határozni a teljes kezelésre számított biológiailag ekvivalens dózist a késői sugárhatásra vonatkozólag:

$$\begin{aligned}
 BED_3 &= BED_{3;hibás} + BED_{3;korrigált} \\
 &= n_H d_H \left[1 + \frac{d_H}{\alpha/\beta} \right] + n_H d_H \left[1 + \frac{d_H}{\alpha/\beta} \right] \\
 &= 1 \cdot 6 \text{ Gy} \left[1 + \frac{6 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] + 9 \cdot 2,59 \text{ Gy} \left[1 + \frac{6 \text{ Gy}}{2,59 \text{ Gy}} \right] \\
 &= 18 \text{ Gy} + 43,4 \text{ Gy} \\
 &= 61,4 \text{ Gy}
 \end{aligned}$$

Az eredeti tervhez viszonyítva 1,4 Gy₃ dózisznövekedést okoz a hiba.

8. Az eredeti terv szerint a beteg palliatív sugárkezelést kapna 1 frakcióban 8 Gy frakciódózissal. Határozza meg a d_x frakciódózis nagyságát abban az esetben, ha ezt a kezelést 5 frakcióban kapná meg!

Hogyan változik meg a BED (biológiailag effektív dózis) értéke a tumorra és a gerincvelő kései károsodására való tekintettel?

A tumor esetében az $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$, a gerincvelőre $\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$. Az időtényező elhanyagolható.

Megoldás :

a)

$$n = 1$$

$$d = 8 \text{ Gy}$$

$$BED_{10} = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] = 1 \cdot 8 \text{ Gy} \left[1 + \frac{8 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right]$$

$$BED_{10} = 14,4 \text{ Gy}$$

$$BED_2 = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] = 1 \cdot 8 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right]$$

$$BED_2 = 40 \text{ Gy}$$

b)

$$n = 5$$

$$d_x = ?$$

$$BED_{10} = 5d_x \left[1 + \frac{d_x}{10 \text{ Gy}} \right] = 14,4 \text{ Gy}$$

$$5d_x^2 + 50d_x - 144 = 0$$

$$d_{1,2} = \frac{-50 \pm \sqrt{50^2 - 4 \cdot 5 \cdot (-144)}}{2 \cdot 5} = 2,33 \text{ Gy}$$

$$BED_2 = 5 \cdot 2,33 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2,33 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy}} \right] = 25,22 \text{ Gy}$$

Amennyiben a kezelést 5 frakcióban kapja a beteg, akkor a gerincvelőre számított késői sugárhatás 14,78 Gy-jel kevesebb lesz, azonos tumor dózis mellett.

9. Terv alapján a beteget 45 Gy összdózissal kezelték volna 25 frakcióban, pelvissquamous tumoros szövet esetében cervix tumornál. Helytelenül az első 10 frakció alatt 1,5 Gy frakciódózissal történt a kezelés. A legnagyobb szövetet érő dózis 105% volt a vékonybélben. Határozzuk meg, hogyan kell kijavítani a hibát, hogy a gerincvelő terhelése ne változzon az eredeti tervhez képest!

Megoldás :

Először meg kell határozni, mekkora dózist kapott volna a vékonybél az eredeti terv alapján: az eredeti frakciódózis $D = n \cdot d \Rightarrow d = D/n = 45 \text{ Gy}/25 = 1,8 \text{ Gy}$

$$BED_3 = n d g \left[1 + \frac{d g}{\alpha/\beta} \right] = 21 \cdot 1,8 \text{ Gy} \cdot 1,05 \cdot \left[1 + \frac{1,8 \cdot 1,05}{3} \right] = 77 \text{ Gy}$$

Az elrontott kezelés BED_3 -ja:

$$BED_3 = n d g \left[1 + \frac{d g}{\alpha/\beta} \right] = 10 \cdot 1,5 \text{ Gy} \cdot 1,05 \cdot \left[1 + \frac{1,5 \cdot 1,05}{3} \right] = 24 \text{ Gy}$$

A két BED_3 közötti különbség: $77 \text{ Gy} - 24 \text{ Gy} = 53 \text{ Gy}$

Meg kell határozni, hogy mekkora frakciódózissal kell leadni 53 Gy-t.

$$15 \cdot d_x \cdot 1,05 \cdot \left[1 + \frac{d_x \cdot 1,05}{3} \right] = 53 \text{ Gy}$$

Elvégezve a műveleteket, megkapjuk, hogy $d_x = 1,98 \text{ Gy}$.

Ki kell számolni, hogy az eredeti terv alapján mekkora lett volna a tumoros szövetekre számolva a BED_{10} :

$$BED_{10} = n d g \left[1 + \frac{d g}{\alpha/\beta} \right] = 25 \cdot 1,8 \text{ Gy} \cdot 1,05 \cdot \left[1 + \frac{1,8}{10} \right] = 53,1 \text{ Gy}$$

A terv módosítása után:

$$BED_{10} = 10 \cdot 1,5 \cdot \left[1 + \frac{1,5}{10}\right] + 15 \cdot 1,98 \text{ Gy} \left[1 + \frac{1,98}{10}\right] = 52,8 \text{ Gy}$$

- az eltérés mindössze 0,6 %-kal kisebb, mint az eredeti terv alapján.

10. Fej-nyak tumort, squamous sejtek esetében 46 Gy összdózissal 2 Gy frakciódózissal kezelnek terv alapján. Az első három kezelést hiba következtében 4 Gy frakciódózissal adták le. Az átlagos gerincvelő-terhelés 103% volt. Hogyan lehet korrigálni a kezelést?

Megoldás :

A tervezett BED gerincvelőre, amikor az $\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$:

$$BED_2 = n d g \left[1 + \frac{d g}{\alpha/\beta}\right] = 23 \cdot 2 \text{ Gy} \cdot 1,03 \cdot \left[1 + \frac{2 \cdot 1,03}{2}\right] = 96,2 \text{ Gy}$$

A téves kezelés BED-je a gerincvelő esetében:

$$BED_2 = 3 \cdot 4 \text{ Gy} \cdot 1,03 \cdot \left[1 + \frac{4 \cdot 1,03}{2}\right] = 37,8 \text{ Gy}$$

Különbség a két kezelés BED-je között: 58,4 Gy

A hiányzó dózishoz ki kell számolni a megfelelő d_x frakciódózist:

$$20 \cdot d_x \cdot 1,03 \cdot \left[1 + \frac{d_x \cdot 1,03}{2}\right] = 58,4 \text{ Gy}$$

Megoldva az egyenletet a d_x -re, a következő értéket kapjuk az új frakciódózisra:

$$d_x = 1,57 \text{ Gy}$$

Meg kell határozni a BED_{10} értékét a tumoros szövetre, mind a tervezett, mind a valós kezelés esetében:

Tervezett kezelés:

$$BED_{10} = 23 \cdot 2 \cdot \left[1 + \frac{2}{10}\right] = 55,2 \text{ Gy}$$

Valós kezelés esetében össze kell adni a hibásan leadott és a korrigált kezelés BED_{10} értékeit.

$$BED_{10} = 3 \cdot 4 \cdot \left[1 + \frac{4}{10} \right] + 20 \cdot 1,5 \cdot \left[1 + \frac{1,57}{10} \right] = 53,1 \text{ Gy}$$

Amennyiben csökkenteni szeretnénk a kezelések tumorra vonatkoztatott hatásbeli különbségét, akkor az utolsó két kezelést egy nap alatt két frakcióban kellene leadni, 1,2 Gy frakciódózissal. A két frakció közötti idő-intervallum 7 óra.

$$BED_{10} = 3 \cdot 4 \cdot \left[1 + \frac{4}{10} \right] + 19 \cdot 1,5 \cdot \left[1 + \frac{1,57}{10} \right] + 2 \cdot 1,2 \left[1 + \frac{1,2}{10} \right] = 54 \text{ Gy}$$

Ebben az esetben csak 2%-kal kisebb a tervezett dózis biológiai hatása a leadott dózis biológiai hatásánál.

11. A sugárterápiás kezelés alatt elfelejtették használni az eredeti tervben használt éket az első 15 kezelés alatt, ezért hiba keletkezett a dóziseloszlásban és a leadott dózis értékében is. A terv alapján a prostata tumoros betegnek 32 kezelést kellett volna kapni 2 Gy frakciódózissal ($\alpha/\beta = 4 \text{ Gy}$). A mulasztás miatt a tumorban található izocentrum 100 % helyett 133 %-os dózist kapott. A maximális rectum-dózis 103 % helyett 133 % volt és a maximális hólyag-terhelés 105 % helyett 140 %-ra nőtt. Hogyan tudjuk korrigálni az elkövetett mulasztást, ha a rectum és a hólyag késői mellékhatásai tekintetében az $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$?

Megoldás :

A tervezett kezelés:

Prostata esetében az α/β nem 10 Gy, hanem 4 Gy, és $g = 1,00$.

$$BED_{4(tumor)} = n d g \left[1 + \frac{d g}{\alpha/\beta} \right] = 32 \cdot 2 \text{ Gy} \cdot 1,00 \cdot \left[1 + \frac{2 \cdot 1,00}{4} \right] = 96,0 \text{ Gy}$$

$$BED_{3(hólyag)} = n d g \left[1 + \frac{d g}{\alpha/\beta} \right] = 32 \cdot 2 \text{ Gy} \cdot 1,05 \cdot \left[1 + \frac{2 \cdot 1,05}{3} \right] = 114,2 \text{ Gy}$$

$$BED_{3(rectum)} = n d g \left[1 + \frac{d g}{\alpha/\beta} \right] = 32 \cdot 2 \text{ Gy} \cdot 1,03 \cdot \left[1 + \frac{2 \cdot 1,03}{3} \right] = 111,2 \text{ Gy}$$

A tévesen leadott kezelések BED-je:

$$BED_{4(tumor)} = 15 \cdot 2 \text{ Gy} \cdot 1,33 \cdot \left[1 + \frac{2 \cdot 1,33}{4} \right] = 66,4 \text{ Gy}$$

$$BED_{3(hólyag)} = 15 \cdot 2 \text{ Gy} \cdot 1,40 \cdot \left[1 + \frac{2 \cdot 1,40}{3} \right] = 81,2 \text{ Gy}$$

$$BED_{3(rectum)} = 15 \cdot 2 \text{ Gy} \cdot 1,33 \cdot \left[1 + \frac{2 \cdot 1,33}{3} \right] = 75,3 \text{ Gy}$$

A különbségek:

$$\text{Tumor} = 96,0 - 66,4 = 29,6 \text{ Gy}$$

$$\text{Hólyag} = 111,2 - 81,2 = 33,0 \text{ Gy}$$

$$\text{Rectum} = 111,2 - 75,3 = 35,9 \text{ Gy}$$

A hiányzó 17 kezelésnél meg kell határozni a frakciódózist:

$$BED_4 = 17 \cdot d \left[1 + \frac{d}{4} \right] = 29,6 \text{ Gy}$$

A másodfokú egyenletet megoldva d -re, a frakciódózis $d = 1,31 \text{ Gy}$ lesz.

Mivel a dóziseloszlást is megváltoztatta az ék hiánya, ezért meg kell határozni, hogy milyen dózisterhelést engedhetünk meg az egyes szervek esetében. Ki kell számolni, hogy mekkora lehet a $g(\text{rectum})$ és a $g(\text{hólyag})$ a maradék 17 kezelés esetében.

Hólyag(g_B)=?

$$17 \cdot 1,31 \cdot g_B \cdot \left[1 + \frac{g_B \cdot 1,31}{3} \right] = 33,0 \text{ Gy} \Rightarrow g_B = 1,025 \Rightarrow \text{max. dózis} = 102,5\%$$

Rectum(g_R)=?

$$17 \cdot 1,31 \cdot g_R \cdot \left[1 + \frac{g_R \cdot 1,31}{3} \right] = 35,0 \text{ Gy} \Rightarrow g_R = 1,09 \Rightarrow \text{max. dózis} = 109\%$$

Addig kellene a tervet javítgatni, míg ezek a feltételek meg nem valósulnak.

Megj.:

Javasolt ugyanezen feladat végigszámolása az $\alpha/\beta = 4 \text{ Gy}$ helyett $\alpha/\beta = 1,5 \text{ Gy}$ értékre is, mivel a prosztata tumorokról még nincs konszenzus.

12. Az L2 csigolyatest szoliter plasmocytomáját egy posterior mezővel kezelik, 45 Gy összdózissal, 25 frakcióban, a gerincvelő mélységében. A tumor disztális része az összdózis 93 %-át kapta az eredeti terv alapján.

Hiba miatt a tumor disztális része a gerincvelő előírt dózisának 113 %-át kapta 7 frakció esetében.

Számítsa ki, hogyan kell a hibát korrigálni!

Plasmocytoma esetében az $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$, míg a gerincvelő esetében $\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$.

Megoldás :

Az eredeti terv alapján a gerincvelő BED-je:

$$BED_2 = n_T d_T \left[1 + \frac{d_T}{\alpha/\beta} \right] = 25 \cdot 1,8 \text{ Gy} \left[1 + \frac{1,8 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy}} \right] = 85,5 \text{ Gy}$$

A tervezett minimum tumor BED:

$$BED_{10} = n_T d_T g \left[1 + \frac{g d_T}{\alpha/\beta} \right] = 25 \cdot 1,8 \text{ Gy} \cdot 0,93 \cdot \left[1 + \frac{0,93 \cdot 1,8 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] = 48,9 \text{ Gy}$$

A 7 hibásan leadott kezelés esetében a BED:

$$\begin{aligned} BED_{10} &= \\ &= n_H d_H g_H \left[1 + \frac{g_H d_H}{\alpha/\beta} \right] \\ &= 7 \cdot 1,8 \text{ Gy} \cdot 1,13 \left[1 + \frac{0,93 \cdot 1,8 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] \\ &= 17,3 \text{ Gy} \end{aligned}$$

A gerincvelő frakciódózisa a hibás kezelések esetében:

$$d_H = 1,8 \text{ Gy} \frac{113 \%}{93 \%} = 1,8 \cdot \frac{1,13}{0,93} = 2,19 \text{ Gy}$$

$$BED_2 = 7 \cdot 2,19 \text{ Gy} \left[1 + \frac{0,93 \cdot 2,19 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy}} \right] = 32,1 \text{ Gy}$$

A tervezett és a hibásan leadott dózis közti különbség:

$$BED_2 = 85,9 \text{ Gy} - 32,1 \text{ Gy} = 53,4 \text{ Gy}$$

Határozzuk meg a korrigált 18 kezelés frakciódózisát:

$$BED_2 = n_K d_k \left[1 + \frac{d_K}{\alpha/\beta} \right] = 18 \cdot d_k \left[1 + \frac{d_k}{2 \text{ Gy}} \right] = 53,4 \text{ Gy}$$

Rendezzük az egyenletet:

$$9d_K^2 + 18d_K - 53,4 = 0$$

Megoldva a másodfokú polinomot:

$$d_{K_{1,2}} = \frac{-18 \pm \sqrt{18^2 - 4 \cdot 9 \cdot (-53,4)}}{2 \cdot 9}$$

$d_{K_{1,2}} = 1,63 \text{ Gy}$, mivel a dózis csak pozitív lehet.

Meghatározzuk a tumor biológiai ekvivalens dózist a teljes kezelésre:

$$\begin{aligned} BED_{10} &= \\ &= n_H d_H g_h \left[1 + \frac{g_H d_H}{\alpha/\beta} \right] + n_K d_K g \left[1 + \frac{g d_H}{\alpha/\beta} \right] \\ &= 7 \cdot 1,8 \text{ Gy} \cdot 1,13 \cdot \left[1 + \frac{1,13 \cdot 1,8 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] + 18 \cdot 1,63 \text{ Gy} \cdot 0,93 \cdot \left[1 + \frac{0,93 \cdot 1,63 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] \\ &= 17,1 \text{ Gy} + 31,4 \text{ Gy} = 48,5 \text{ Gy} \end{aligned}$$

A korrekciót követően a BED_{10} 0,35 Gy-jel csökkent az eredeti tervhez képest.

13. Betegpozicionálási hiba miatt a tonsilla tumor fele kimaradt a mezőből az első 8 kezelés alatt. A tervezett kezelés $35 \times 2 \text{ Gy}$ frakciódózis volt a teljes tumorra. A hiba korrigálása céljából a beteg 14 napig a hagyományos kezelés mellett boost kiegészítő kezelést kap, aminek meg kell határozni a frakciódózisát. A napi 2 kezelés között legalább 6 órának kell eltelnie. Az $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ tumorra és az egészséges szövetre $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$.

Megoldás :

A tervezett kezelés:

$$n = 35$$

$$d = 2 \text{ Gy}$$

$$BED_{10} = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

$$BED_{10} = 35 \cdot 2 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] = 84 \text{ Gy}$$

A tumor fele által kapott biológiailag ekvivalens dózis 8 nap alatt:

$$BED_{10} = 8 \cdot 2 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] = 19,2 \text{ Gy}$$

A következő 27 nap alatt a megfelelő teljes célterületet besugározták. Ennek BED -je:

$$BED_{10} = 27 \cdot 2 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] = 64,8 \text{ Gy}$$

Meg kell határozni, hogy a 19,2 Gy dózist mekkora d_K frakciódózissal kell leadni 14 nap alatt.

$$14d_K \left[1 + \frac{d_K}{\alpha/\beta} \right] = 19,2 \text{ Gy}$$

$$14d_K \left[1 + \frac{d_K}{10 \text{ Gy}} \right] = 19,2 \text{ Gy}$$

$$14d_K^2 + 140d_K - 192 = 0$$

$$d_{K1,2} = \frac{-140 \pm \sqrt{140^2 - 4 \cdot 14 \cdot (-192)}}{2 \cdot 14}$$

$$d_{K1,2} = 1,22 \text{ Gy}$$

Az új frakciódózissal határozzuk meg a biológiai ekvivalens dózist az egészséges szövetekre való tekintettel!

$$BED_3 = 27 \cdot 2 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] + 14 \cdot 1,22 \text{ Gy} \left[1 + \frac{1,22 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 114 \text{ Gy}$$

Ha az eredeti terv alapján lett volna a beteg kezelve, akkor az egészséges szövetek biológiailag ekvivalens dózisterhelése:

$$BED_3 = 35 \cdot 2 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 116,7 \text{ Gy}$$

2,7 Gy -jel több, mint korrigált esetben.

14. Cervix tumorok besugárzása esetén a Grd3 komplikációk előfordulásának aránya 110 Gy nagyságú besugárzás után 5%, 140 Gy-nél pedig 32%. Küszöbdózis hatás modelljét felhasználva adjuk meg, hogy a leadott kezelés BED-értékét 1 Gy-jel növelve a komplikációk előfordulási valószínűsége mennyivel nő!
Mekkora a küszöb BED-érték?

Megoldás :

$$\left. \begin{array}{l} 5 = m(110 - BED) \\ 32 = m(140 - BED) \end{array} \right\} \Rightarrow m = \frac{5}{110 - BED}$$

$$\Rightarrow (110 - BED) 32 = 5(140 - BED)$$

$$BED(5 - 32) = 5 \cdot 140 - 32 \cdot 110$$

$$BED = \frac{5 \cdot 140 - 32 \cdot 110}{5 - 32} = 104,4 \text{ Gy}$$

20.2. Elmélet: BED számítása időfaktorral

A frakcionált sugárterápia hatása a tumorra és az egészséges szövetek korai mellékhatása tekintetében a biológiailag effektív dózis:

$$BED = n d \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] - \frac{\ln 2}{\alpha T_P} (T - T_K),$$

ha $T > T_K$ (elnyújtott, hosszú kezelések esetében)

A késői mellékhatás tekintetében:

$$BED = n d \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

ahol:

- n – frakciószám
- d – frakciódózis
- D – összdózis, $D = n \cdot d$
- T – a teljes kezelés ideje, beleszámolva a szombatot és vasárnapot is (pl.: 30 frakció esetében $T = 39$ nap, nem 40, mivel 39×24 ra telik el az eső kezelés megkezdésétől az utolsó kezelés leadásáig)
- T_K – a kezelés kezdetétől a sejtosztódásig eltelt idő, értéke általában 21-23 nap
- T_P – a tumoros szövetek átlagos megduplázódási ideje a kezelés alatt, értéke általában 2-5 nap

20.2.1. Feladatok

1. Hasonlítsa össze az alábbi frakcionálásokat a korai és késői sugárhatásra való tekintettel:

(a) Standard kezelés: 30 frakció \times 2 Gy frakciódózis, a teljes kezelési idő 39 nap.

(b) Elnyújtott kezelés: 35 frakció \times 2 Gy frakciódózis, a teljes kezelési idő 46 nap.

A késői sugárhatás esetében: $\alpha/\beta = 3$ Gy és $T_P = \infty$.

A korai sugárhatás tekintetében: $\alpha/\beta = 10$ Gy, $\alpha = 0,35$ Gy⁻¹, $T_P = 4$ nap, $T_K = 21$ nap.

Megoldás :

a) Standard kezelés

Késői sugárhatás:

$$BED_3 = n d \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] = 30 \cdot 2 \text{ Gy} \cdot \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 100 \text{ Gy}$$

Korai sugárhatás:

$$\begin{aligned} BED_{10} &= n d \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] - \frac{\ln 2}{\alpha T_P} (T - T_K) \\ &= 30 \cdot 2 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] - \frac{\ln 2}{0,35 \text{ Gy}^{-1} \cdot 4 \text{ nap}} (39 \text{ nap} - 21 \text{ nap}) \\ &= 72 - 8,9 = 63,1 \text{ Gy} \end{aligned}$$

b) Elnyújtott kezelés

Késői sugárhatás:

$$BED_3 = n d \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] = 35 \cdot 2 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 116,7 \text{ Gy}$$

Korai sugárhatás:

$$\begin{aligned} BED_{10} &= n d \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] - \frac{\ln 2}{\alpha T_P} (T - T_K) \\ &= 35 \cdot 2 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] - \frac{\ln 2}{0,35 \text{ Gy}^{-1} \cdot 4 \text{ nap}} (46 \text{ nap} - 21 \text{ nap}) \\ &= 84 - 12,4 = 71,6 \text{ Gy} \end{aligned}$$

2. Számolja ki a szöveteket ért korai és a késői sugárhatások biológiailag effektív dózisékat a TROG frakcionálási séma alkalmazásakor, ha a beteget 33 frakcióban, 1,8 Gy frakciódózissal kezelték 22,5 nap alatt!

$T_K = 28 \text{ nap}$, $T_P = 3 \text{ nap}$, $\alpha = 0,35 \text{ Gy}^{-1}$, az $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$, késői mellékhatások esetében, és $\alpha = 0,35 \text{ Gy}^{-1}$ a tumorra való tekintettel.

Megoldás :

Mivel a $T < T_K$, így az időfaktor elhanyagolható. Tehát:

Tumor illetve korai mellékhatás tekintetében:

$$BED_{10} = n d \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] = 33 \cdot 1,8 \text{ Gy} \left[1 + \frac{1,8 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] = 70,1 \text{ Gy}$$

Késői mellékhatás tekintetében:

$$BED_3 = n d \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] = 33 \cdot 1,8 \text{ Gy} \left[1 + \frac{1,8 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 95 \text{ Gy}$$

3. Számolja ki, hogy mekkora dózissal kell többet adni a fej-nyak tumoros betegnek, ha a teljes kezelési idejét 3 nappal hosszabbítják meg, hogy egy 5 napos kezelés-megszakítást kiküszöböljenek!

A frakciódózis $d = 2 \text{ Gy}$, $\alpha = 0,35 \text{ Gy}^{-1}$ és az $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$.

Megoldás :

A tervezett kezelés és a korrigált kezelés esetén a BED-nek egyenlőnek kell lenni, az $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ értékre, valamint az időfaktor sem elhanyagolható, mivel a kezelés 5 nappal meg lett hosszabbítva.

$$BED_{10} = D_1 \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] - \frac{\ln 2}{\alpha T_P} (T - T_K), \text{ eredeti kezelés}$$

$$BED_{10} = D_2 \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] - \frac{\ln 2}{\alpha T_P} (T + 5 \text{ nap} - T_K), \text{ korrigált kezelés}$$

Így:

$$D_2 \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] - \frac{\ln 2}{\alpha T_P} (T - T_K) - \frac{\ln 2}{\alpha T_P} \cdot 5 = D_1 \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] - \frac{\ln 2}{\alpha T_P} (T - T_K)$$

Rendezve az egyenletet:

$$(D_2 - D_1) = \frac{\frac{\ln 2}{\alpha T_P} \cdot 5}{1 + \frac{d}{\alpha/\beta}} = \frac{\frac{\ln 2}{0,35 \text{ Gy}^{-1} \cdot 3 \text{ nap}} \cdot 5 \text{ nap}}{1 + \frac{2 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}}} = 2,75 \text{ Gy}$$

Eszerint ebben az esetben minden kihagyott nap 0,55 Gy dóziscsökkenést eredményez.

4. A terv alapján 70 Gy összdózissal, 35 frakcióban kezelik a beteget. A teljes kezelés időtartama 46 nap. A készülék meghibásodása következtében kimaradt a teljes utolsó hét.

Az $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ a tumorra és $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ a késői mellékhatás tekintetében.

$\alpha = 0,35 \text{ Gy}^{-1}$, $T_P = 2,5 \text{ nap}$, $T_K = 28 \text{ nap}$.

Hogyan lehet korrigálni a kezelést?

Megoldás :

Eredeti terv:

$$BED_3 = 35 \cdot 2 Gy \left[1 + \frac{2 Gy}{3 Gy} \right] = 116,7 Gy$$

Tumorra számítva:

$$BED_{10} = 35 \cdot 2 Gy \left[1 + \frac{2 Gy}{10 Gy} \right] - \frac{\ln 2}{0,35 Gy^{-1} \cdot 2,5 nap} (48 nap - 28 nap) = 84 - 14,26 = 69,74 Gy$$

Amennyiben a következő héten fejeződne be a kezelés, akkor a teljes kezelési idő megnőne 7 nappal, ami $7 \cdot \frac{\ln 2}{0,35 \cdot 2,5} = 5,5 Gy$ dóziscsökkenést eredményezne a tumordózis tekintetében. A BED_3 -ra nem lenne hatással.

Abban az esetben, ha már szombaton elkezdné a kezelés, és szerdáig be is fejeződne, akkor a dóziscsökkenés csak $5 \cdot \frac{\ln 2}{0,35 \cdot 2,5} = 3,9 Gy$ lenne.

Amennyiben szeretnénk pontosan a tervezett BED_{10} -zel kezelni a beteget, akkor meg kell határozni az utolsó 5 kezelés d_x frakciódózisát:

$BED_{10} = BED_{10}(\text{megszakítás előtt}) - BED_{10}(\text{megszakítás után}) - \text{repopulációs faktor}$

$$69,74 Gy = 30 \cdot 2 Gy \left[1 + \frac{2 Gy}{10 Gy} \right] + 5d_x \left[1 + \frac{d_x}{10} \right] - \frac{\ln 2}{0,35 \cdot 2,5} (51 - 28)$$

$$72 + 5d_x + \frac{5}{10}d_x^2 - 18,2 = 69,74$$

$$0,5d_x^2 + 5d_x - 15,94 = 0$$

$$d_{x_{1,2}} = \frac{-5 \pm \sqrt{5^2 - (4 \cdot 0,5 \cdot (-15,94))}}{2 \cdot 0,5} = \frac{-5 + 7,54}{1}$$

$$d_x = 2,54 Gy$$

Az új frakciódózis segítségével kiszámolható a rectumra a késői sugárhatás:

$BED_3 = BED_3(\text{megszakítás előtt}) + BED_3(\text{megszakítás után})$

$$\begin{aligned} BED_3 &= 30 \cdot 2 Gy \left[1 + \frac{2 Gy}{3 Gy} \right] + 5 \cdot 2,54 Gy \left[1 + \frac{2,54 Gy}{3 Gy} \right] \\ &= 100 + 23,45 Gy = 123,45 Gy \end{aligned}$$

Ez 6,75 Gy-jel, azaz 5,78 %-kal nagyobb, mint az eredeti terv alapján.

5. Az előző feladat folytatásaként számolja ki a teljes korrigált kezelésre a BED_3 és BED_{10} értékét, ha kompromisszumos frakciódózisként a $d_K = 2,54$ Gy helyett $3,2$ Gy frakciódózissal kezelnék a beteget!

Hasonlítsa össze az előző feladat eredetileg tervezett biológiailag effektív dózisaival!

Megoldás :

Korrigált kezelés:

$$\begin{aligned} BED_3 &= 30 \cdot 2 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] + 5 \cdot 2,3 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2,3 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] \\ &= 100 + 20,3 \text{ Gy} = 120,3 \text{ Gy} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} BED_{10} &= 30 \cdot 2 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] + 5 \cdot 2,3 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2,3 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] - \frac{\ln 2}{0,35 \cdot 2,5} (51 - 28) \\ &= 72 + 13,8 - 18,2 = 67,6 \text{ Gy} \end{aligned}$$

Eredeti kezelés:

$$BED_3 = 116,7 \text{ Gy}$$

$$BED_{10} = 69,74 \text{ Gy}$$

A korrigált BED_3 3 %-kal nagyobb, mint az eredeti, és a korrigált BED_{10} megközelítőleg 3 %-kal kevesebb, mint az eredeti kezelés esetében.

6. A terv alapján 70 Gy összdózissal, 35 frakcióban kell kezelni a beteget. A teljes kezelés időtartama 46 nap. Ebből a készülék meghibásodása következtében kimaradt a teljes harmadik hét. Mi a teendő?

Megoldás :

Feltételezendő, hogy a beteg hétfőn kezdte a kezelést és az 46 napig tart. 10 kezelés után 5 kezelés kimaradt és még maradt 25 kezelés. Amennyiben a kitűzött időre be akarjuk fejezni a kezelést, akkor már csak 26 nap maradt, a hétvégékkal együtt. Ez azt jelenti, hogy vagy a hétvégén is kell kezelést végezni, vagy 7 alkalommal napi 2 frakcióval kell kezelni a beteget.

Irodalomjegyzék

- [1] Bentzen SM: Preventing or reducing late sideeffects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *NatRevCancer*. 6:p702–13. 2006.
- [2] Bentzen SM, Dische S: Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *ActaOncol*. 39:p337–47. 2000.
- [3] Bentzen SM, Overgaard J: Clinical normal-tissue radiobiology. *Current radiation oncology*, Vol. 2 (eds.: Tobias JS, Thomas PR), Arnold, London, p37–67. 1995.
- [4] Bentzen SM, Ritter MA: The α/β ratio for prostate cancer: what is it, really? *RadiotherOncol*. 76:p1–3. 2005.
- [5] Bentzen SM, Saunders MI, Dische S: Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. *RadiotherOncol*. 53:p219–26. 1999.
- [6] Bentzen SM, Saunders MI, Dische S, Bond SJ: Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. *RadiotherOncol*. 60:p123–35. 2001.
- [7] Bentzen SM, Harari PM, Bernier J: Exploitable mechanisms for combining drugs with radiation: concepts, achievements and future directions. *NatClinPractOncol*. 4:p172–80. 2007.
- [8] Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al.: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *LancetOncol*. 9:p331–41. 2008.
- [9] Brenner DJ, Hall EJ: Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys*. 43:p1095–101. 1999.
- [10] Dale RG, Jones B (editors): *Radiobiological modeling in radiation oncology*. British Institute of Radiology, London, 2007.

- [11] Dali RG, Hendry JH, Jones B, Robertson AG, Deehan C: Practical Methods for Compensating for Missed Treatment Day sin Radiotherapy, with Particular Referenceto Head and Neck Schedules, *Clinical Oncology* 14:p382-393, 2002.
- [12] Dische S, Saunders MI: Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART): an interim report upon late morbidity. *RadiotherOncol.* 16:p65–72. 1989.
- [13] Fowler JF: Development of radiobiology for oncology-a personal view. *PhysMedBiol.* 51:R263-286, 2006.
- [14] Fowler JF: 21 years of Biologically Effective Dose, *The British Journal of Radiology*, 83:p554-568, 2010.
- [15] Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG et al.: A modeled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. *ClinOncol.* 8:p297–307. 1996.
- [16] Joiner MC: A simple α/β -independent method to derive fully isoeffective schedules following changes in dose per fraction. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 58:p871–5. 2004.
- [17] Jones B, Dale G, Deehan C, Hopkins KI, Morgan DAL: The Role of Biologically Effective Dose (BED) in Clinical Oncology, *Clinical Oncology*, 13:p71-81. 2001.
- [18] Jones B, Hopewell JW, Dale RG: Radiobiological compensation for unintended treatment interruption during palliative radiotherapy, *The British Journal of Radiology*, p80:1006-10. 2007.
- [19] Jones B, Dale RG: Cell loss factors and the linear-quadratic model, *Radiotherapy and Oncology*, 31:p136-9, 1995.
- [20] Jones B, Dale RG: Radiobiological compensation of treatment errors in radiotherapy, *The British Journal of Radiology*, 81:p323-26. 2008.
- [21] Lee AW, Sze WM, Fowler JF, Chappell R, Leung SF, Teo P: Caution on the use of altered fractionation for nasopharyngeal carcinoma. *RadiotherOncol.* 52:p207–11. 1999.
- [22] Lee SP, Leu MY, Smathers JB, McBride WH, Parker RG, Withers HR: Biologically effective dose distribution based on the linear quadratic model and it's clinical relevance. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 33:p375–89. 1995.
- [23] Overgaard J, Hansen HS, Specht L et al.: Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet*, 362:p933–40. 2003.

- [24] Sanjay SS, Naveen T, Ganesh KM, Jacom S: An Overview of Time Dose Fractionation Models: NSD and BED, *Pol. J. MedPhysEng.* 12(4):p165-201, 2006.
- [25] Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, Overgaard M, van den Bogaert W: Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *RadiotherOncol.* 19:p219–35. 1990.
- [26] Withers HR, Thames HD, Jr, Peters LJ: A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *RadiotherOncol.* 1:p187–91. 1983.

21. fejezet

Biológiai izoeffektív dózis (EQD₂) számítása

Pesznyák Csilla

21.1. Elmélet: EQD₂

Az EQD₂ (biológiai izoeffektív dózis) két alakban írható fel:

1.

$$EQD_2 = \frac{BED}{1 + \frac{2 Gy}{\alpha/\beta}}$$

2. Whithers-féle izoeffektív képlet:

$$EQD_2 = D \left[\frac{d + \alpha/\beta}{2 Gy + \alpha/\beta} \right]$$

Az $EQD_{x;y}$ jelölésben az x alsó index a referencia frakciódózis értékét (tipikusan 2 Gy), az y az α/β értékét jelöli Gy-ben.

21.1.1. Feladatok

1. A csontáttétellel kezelt beteg a háti csigolyára palliatív kezelést kapott. 4 frakcióban, 5 Gy frakciódózissal kezelték.
Határozza meg a teljes kezelés összdózisát!
Mekkora az izoeffektív dózis (EQD_2) a gerincvelőre, 2 Gy dózishoz viszonyítva, ha az $\alpha/\beta = 2$ Gy?

Megoldás :

$$n = 4$$

$$d = 5 \text{ Gy}$$

$$d_1 = 2 \text{ Gy}$$

$$D = n d = 4 \cdot 5 \text{ Gy} = 20 \text{ Gy}$$

$$EQD_2 = D \frac{d + \alpha/\beta}{d_1 + \alpha/\beta} = 20 \text{ Gy} \frac{5 \text{ Gy} + 2 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 2 \text{ Gy}} = 35 \text{ Gy}$$

2. Az eredeti sugárterápiás terv szerint 60 Gy összdózissal kellett volna a kezelni a beteget 30 frakcióban, de hibáztak a tervezésben, és a beteg 2,36 Gy frakciódózist kapott.
Határozza meg, hogy a tévedés miatt mekkora lett az összdózis!
Számolja ki a biológiai izoeffektív dózist (EQD_2) a késői szövetkárosodás szempontjából, amikor az $\alpha/\beta = 2$ Gy, és a tumor szempontjából, amikor az $\alpha/\beta = 10$ Gy!

Megoldás :

Eredeti terv Hiba

$$D_0 = 60 \text{ Gy} \quad D_1 = ?$$

$$n = 30 \quad n = 30$$

$$d_0 = 2 \text{ Gy} \quad d_1 = 2,36 \text{ Gy}$$

$$D_1 = n d_1 = 30 \cdot 2,36 \text{ Gy} = 70,8 \text{ Gy}$$

$$EQD_{2;2} = D_1 \frac{d_1 + \alpha/\beta}{2 \text{ Gy} + \alpha/\beta} = 70,8 \text{ Gy} \frac{2,36 \text{ Gy} + 2 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 2 \text{ Gy}} = 77,2 \text{ Gy}$$

$$EQD_{2;10} = D_1 \frac{d_1 + \alpha/\beta}{2 \text{ Gy} + \alpha/\beta} = 70,8 \text{ Gy} \frac{2,36 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}} = 72,9 \text{ Gy}$$

3. Az eredeti sugárterápiás terv alapján a beteget 50 Gy összdózissal kezelték volna 25 frakcióban. Számolási hiba folytán a valós kezelés 1,8 Gy frakciódózissal történt. Határozza meg az összdózist és a biológiai izoeffektív dózist, ha az $\alpha/\beta = 3$ Gy!

$$\left(\begin{array}{l} \text{Megoldás :} \\ D_1 = 45 \text{ Gy} \\ EQD_{2,3} = 43,2 \text{ Gy} \end{array} \right)$$

4. A kezelés két részből áll. A beteget először 50 Gy összdózissal kezelték 25 frakcióban, majd 15 Gy összdózist kapott 3 frakcióban. A szövetre jellemző $\alpha/\beta = 2$ Gy. A két kezelés teljes biológiailag ekvivalens dózisa: $BED = 152,5$ Gy. Határozza meg, hogy az adott kezelésnek mekkora a biológiai izoeffektív dózisa EQD_2 , és hány frakcióban kellene a beteget 2 Gy frakciódózissal kezelni, az ekvivalens hatás eléréséhez!

Megoldás :

$$BED = 152,5 \text{ Gy}$$

A biológiai izoeffektív dózistra ismert az alábbi összefüggés:

$$EQD_{2,2} = \frac{BED}{1 + \frac{2 \text{ Gy}}{\alpha/\beta}}$$

$$EQD_{2,2} = \frac{152,5 \text{ Gy}}{1 + \frac{2 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy}}} = 76,3 \text{ Gy}$$

$$EQD_{2,2} = D = n_x \cdot d = n_x \cdot 2 \text{ Gy} = 76,3 \text{ Gy}$$

$$\Rightarrow n_x = \frac{76,3 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy}} = 38 \text{ db kezelés szükséges.}$$

5. A beteget két kezelési séma alapján kezelték, először 50 Gy összdózist kapott 25 frakcióban, majd 15 Gy összdózissal sugarazták 3 frakcióban. Tumorra az $\alpha/\beta = 10$ Gy, míg normálszövetre az $\alpha/\beta = 3$ Gy. Bizonyítsa be, hogy mindkét képlettel ugyanez a két eredmény adódik!

Megoldás :

Először ki kell számolni a BED értéket mindkét α/β -ra:

$$BED_{10} = 50 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] + 15 \text{ Gy} \left[1 + \frac{5 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] = 82,5 \text{ Gy}$$

$$BED_3 = 50 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] + 15 \text{ Gy} \left[1 + \frac{5 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 123,3 \text{ Gy}$$

a) Első kezelés

$$EQD_{2;10} = \frac{BED_{10}}{1 + \frac{2 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}}} = \frac{82,5 \text{ Gy}}{1 + 0,2} = 68,75 \text{ Gy}$$

$$EQD_{2;3} = \frac{BED_3}{1 + \frac{2 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}}} = \frac{123,3 \text{ Gy}}{1 + 0,6} = 74 \text{ Gy}$$

b) Második kezelés

$$EQD_{2;10} = 50 \text{ Gy} + 15 \text{ Gy} \left(\frac{5 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}} \right) = 68,75 \text{ Gy}$$

$$EQD_{2;3} = 50 \text{ Gy} + 15 \text{ Gy} \left(\frac{5 \text{ Gy} + 3 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 3 \text{ Gy}} \right) = 74 \text{ Gy}$$

Tehát a két számítási mód ugyanarra az eredményre vezet.

6. A rectum tumoros beteg a sugárterápiás terv alapján 50,4 Gy összdózissal, 28 frakcióban lett volna kezelve. 10 frakciót megkapott az előírások szerint, de azt követően elromlott a készülék, és 8 kezelés kimaradt.

Mekkora megváltozott frakciódózissal kell a beteget kezelni, hogy az előre meghatározott időben fejezze be a kezelést?

Megoldás :

$$n = 28 \text{ nap}$$

$$d = 1,8 \text{ Gy}$$

$$(\alpha/\beta)_{\text{tumor}} = 10 \text{ Gy}$$

$$(\alpha/\beta)_{\text{normálszövet}} = 2 \text{ Gy}$$

Tervezett kezelés:

$$EQD_{2;10} = 28 \cdot 1,8 \text{ Gy} \left[\frac{1,8 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}} \right] = 49,56 \text{ Gy}$$

$$EQD_{2;3} = 28 \cdot 1,8 \text{ Gy} \left[\frac{1,8 \text{ Gy} + 2 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 2 \text{ Gy}} \right] = 47,88 \text{ Gy}$$

Az első 10 frakció esetében az $EQD_{2;10}$ és az $EQD_{2;2}$ értéke:

$$EQD_{2;10} = 10 \cdot 1,8 \text{ Gy} \left[\frac{1,8 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}} \right] = 17,7 \text{ Gy}$$

$$EQD_{2;2} = 10 \cdot 1,8 \text{ Gy} \left[\frac{1,8 \text{ Gy} + 2 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 2 \text{ Gy}} \right] = 17,1 \text{ Gy}$$

A maradék kezelést az $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ alapján kell számolni, mivel a tumor ellátása az elsődleges szempont.

$$EQD_{2;10} = 49,56 \text{ Gy} - 17,7 \text{ Gy} = 31,86 \text{ Gy}$$

$$EQD_{2;10} = 31,86 \text{ Gy} = 15 d_x \frac{d_x + 10 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}}$$

Rendezve az egyenletet:

$$15d_x^2 + 150d_x = 12 \cdot 31,86$$

$$15d_x^2 + 150d_x - 382,3 = 0$$

A másodfokú polinomok megoldásához a következő alapképletet kell alkalmazni:

$$d_{x_{1,2}} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

Ebben az esetben $a = 15$, $b = 150$, $c = -382,3$

Behelyettesítve a képletbe:

$$d_{x_{1,2}} = \frac{-150 \pm \sqrt{150^2 - 4 \cdot 15 \cdot (-382,3)}}{2 \cdot 15} = \frac{-150 \pm 213,2}{30}$$

Mivel a bázis csak pozitív lehet:

$$d_x = \frac{-150 + 213,2}{30} = 2,11 \text{ Gy}$$

Tehát 2,11 Gy frakciódózissal kell a beteget kezelni a maradék 15 alkalommal.

Kiszámolva az egészséges szövetek EQD_2 dózisát is, és összehasonlítva az eredeti tervvel kapott dózissal:

$$\begin{aligned} EQD_{2;2} &= 18 \cdot 1,8 \text{ Gy} \left[\frac{1,8 \text{ Gy} + 2 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 2 \text{ Gy}} \right] + 15 \cdot 2,11 \text{ Gy} \left[\frac{2,11 \text{ Gy} + 2 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 2 \text{ Gy}} \right] \\ &= 17,1 \text{ Gy} + 32,5 \text{ Gy} \\ &= 49,6 \text{ Gy} \end{aligned}$$

Megállapítható, hogy ha a tumor kezelési dózisának biológiai értéke megegyezik a tervezett kezeléssel, akkor a kései sugárhatás tekintetében 1,5 Gy dózisznövekedés következik be.

7. A biológiai izoeffektív dózis alapján hasonlítsa össze a rectum tumor különböző besugárzási sémáit!

$$a) \left. \begin{array}{l} D = 46 \text{ Gy} \\ n = 23 \text{ kezelés} \end{array} \right\} \Rightarrow d_a = 2 \text{ Gy}$$

$$b) \left. \begin{array}{l} D = 45 \text{ Gy} \\ n = 25 \text{ kezelés} \end{array} \right\} \Rightarrow d_b = 1,8 \text{ Gy}$$

$$c) \left. \begin{array}{l} D = 50,4 \text{ Gy} \\ n = 28 \text{ kezelés} \end{array} \right\} \Rightarrow d_c = 2 \text{ Gy}$$

$$(\alpha/\beta)_{\text{tumor}} = 10 \text{ Gy}$$

$$(\alpha/\beta)_{\text{hólyag}} = 7 \text{ Gy}$$

$$(\alpha/\beta)_{\text{vékonybél}} = 4,3 \text{ Gy}$$

a)

$$EQD_{2;10} = 46 \text{ Gy} \frac{2 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}} = 46 \text{ Gy} - \text{Bármely } \alpha/\beta\text{-ra érvényes, ha } d = 2 \text{ Gy}$$

b)

$$EQD_{2;10} = 45 \text{ Gy} \frac{1,8 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}} = 44,25 \text{ Gy}$$

$$EQD_{2;7} = 45 \text{ Gy} \frac{1,8 \text{ Gy} + 7 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 7 \text{ Gy}} = 44 \text{ Gy}$$

$$EQD_{2;4,3} = 45 \text{ Gy} \frac{1,8 \text{ Gy} + 4,3 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 4,3 \text{ Gy}} = 43,57 \text{ Gy}$$

3)

$$EQD_{2;10} = 50,4 \text{ Gy} \frac{1,8 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}} = 49,56 \text{ Gy}$$

$$EQD_{2;7} = 50,4 \text{ Gy} \frac{1,8 \text{ Gy} + 7 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 7 \text{ Gy}} = 49,28 \text{ Gy}$$

$$EQD_{2;4,3} = 50,4 \text{ Gy} \frac{1,8 \text{ Gy} + 4,3 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 4,3 \text{ Gy}} = 48,8 \text{ Gy}$$

21.2. Elmélet: inkomplett repair

Amennyiben a beteget napi 2 vagy több frakcióban kezelik, *inkomplett repair* jön létre, és a biológiailag effektív vagy izoeffektív dózis meghatározásakor figyelembe kell venni az inkomplett repair faktorát is.

Tehát:

$$BED = n d \left[1 + \frac{(1 + H_m) d}{\alpha/\beta} \right]$$

Illetve:

$$EQD_2 = D \frac{d [1 + H_m] + \alpha/\beta}{2 Gy + \alpha/\beta}$$

Ahol H_m inkomplett repair faktor:

$$H_m = \left(\frac{2}{m} \right) \left(\frac{\varphi}{1 - \varphi} \right) \left(m - \frac{1 - \varphi^m}{1 - \varphi} \right)$$
$$\varphi = e^{-\mu \Delta T}; \quad \mu = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}}}$$

- m – napi frakciószám
- ΔT – két kezelés között eltelt idő
- $T_{\frac{1}{2}}$ – repair félideje (repair half time)

21.2.1. Feladatok

1. Számolja ki a kezelés inkomplett repair állandóját, ha napi 2 frakcióban kezelik a beteget!
A 2 kezelés között 6 óra szünet van és a tumor repair félideje $T_{\frac{1}{2}} = 4$ óra.

Megoldás :

$$m = 2$$

$$T_{\frac{1}{2}} = 4 \text{ h}$$

$$\Delta T = 6 \text{ h}$$

$$H_m = \left(\frac{2}{m} \right) \left(\frac{\varphi}{1 - \varphi} \right) \left(m - \frac{1 - \varphi^m}{1 - \varphi} \right)$$

$$\varphi = e^{-\mu \Delta T}; \quad \mu = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}}} = \frac{0,693}{4} = 0,173 \frac{1}{\text{h}}$$

$$\varphi = e^{-0,173 \frac{1}{h} \cdot 6 h} = 0,354$$

$$H_m = \left(\frac{2}{2}\right) \left(\frac{0,354}{1-0,354}\right) \left(2 - \frac{1-0,354^2}{1-0,354}\right) = 0,548 \cdot 0,646 = 0,354$$

2. A fej-nyak tumoros beteget az eredeti terv alapján 70 Gy összdózissal kellett volna kezelni, 35 frakcióban, de 50 Gy leadása után a beteg kezelését egy hétre meg kellett szakítani. Ahhoz, hogy a kezelést időben be lehessen fejezni, 20 Gy-t napi 2×2 Gy frakciódózissal adták le.

Határozza meg, hogy a frakciók között mennyi ΔT idő teljen el, 4 h, 6 h vagy 8 h, ha az $\alpha/\beta = 3$ Gy, és az egyes időintervallumokhoz tartozó H_m faktorok:

$$H_m(4 h) = 0,53; H_m(6 h) = 0,39; H_m(8 h) = 0,28$$

Megoldás :

$$EQD_2 = D \frac{d [1 + H_m] + \alpha/\beta}{2 Gy + \alpha/\beta}$$

a)

$$m = 2$$

$$\Delta T = 4 h$$

$$H_m = 0,53$$

$$\begin{aligned} EQD_{2;3}(\Delta T = 4h) &= 50 Gy + 20 Gy \frac{2 Gy [1 + 0,53] + 3 Gy}{2 Gy + 3 Gy} \\ &= 50 Gy + 24,24 Gy \end{aligned}$$

$$EQD_{2;3}(\Delta T = 4h) = 74,24 Gy$$

b)

$$m = 2$$

$$\Delta T = 6 h$$

$$H_m = 0,39$$

$$\begin{aligned} EQD_{2;3}(\Delta T = 6h) &= 50 Gy + 20 Gy \frac{2 Gy [1 + 0,39] + 3 Gy}{2 Gy + 3 Gy} \\ &= 50 Gy + 23,12 Gy \end{aligned}$$

$$EQD_{2;3}(\Delta T = 6h) = 73,12 Gy$$

c)

$$m = 2$$

$$\Delta T = 8 h$$

$$H_m = 0,28$$

$$EQD_{2;3}(\Delta T = 8h) = 50 \text{ Gy} + 20 \text{ Gy} \frac{2 \text{ Gy} [1 + 0,28] + 3 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 3 \text{ Gy}}$$

$$= 50 \text{ Gy} + 22 \text{ Gy}$$

$$EQD_{2;3}(\Delta T = 8h) = 72 \text{ Gy}$$

A számítások alapján tehát a beteget 8 órás időközönként kell kezelni.

21.3. Elmélet: korrekciós dózis α/β ismerete nélkül

Joiner 2004-ben mutatta be a következő levezetést, ami alapján kiszámolható a korrekciós dózis az α/β ismerete nélkül. A képletben szereplő paraméterek jelölése eltér az általunk és a nemzetközi szakirodalomban alkalmazott jelölésektől.

Levezetés :

Tervezett kezelés:

p – frakciódózis [Gy]

P – összdózis [Gy]

Hibás kezelés:

e – hibás frakciódózis [Gy]

E – hibás összdózis [Gy]

Korrekción kezelés:

d – korrekciós frakciódózis [Gy]

D – korrekciós összdózis [Gy]

α/β – késői sugárhatás esetében: L

α/β – tumor esetében: T

1. Késői sugárhatás esetében a hiba:

$$EQD = E \frac{e + L}{p + L}$$

A folyamat javítása:

tervezett kezelés - hibás kezelés = korrekciós kezelés

$$P - E \left(\frac{e + L}{p + L} \right) = D \left(\frac{d + L}{p + L} \right)$$

Rendezve az egyenletet:

$$P(p + L) - E(e + L) = D(d + L) \quad (21.1)$$

2. Sugárzás tumorra gyakorolt hatása:

Hibás kezelés:

$$EQD = E \frac{e + L}{p + L}$$

A folyamat javítása:

tervezett kezelés - hibás kezelés = korrekciós kezelés

$$P - E \left(\frac{e + T}{p + T} \right) = D \left(\frac{d + T}{p + T} \right)$$

Rendezve az egyenletet:

$$P(p + T) - E(e + T) = D(d + T) \quad (21.2)$$

A 21.1. és a 21.2. egyenletet rendezve:

$$Pp + PL - Ee - EL = Dd + DL \quad (21.3)$$

$$Pp + PT - Ee - EL = Dd + DT \quad (21.4)$$

Az 21.3. egyenletből kivonva a 21.4-t:

$$Pp + PL - Ee - EL - Pp - PT + Ee + ET = Dd + DL - Dd - DT$$

Megmarad:

$$PL - PT - EL + ET = DL - DT$$

$$P(L - T) - E(L - T) = D(L - T)$$

Elosztva mindkét oldalt (L-T)-vel:

$$P - E = D \quad (21.5)$$

Visszatérve a 20.3. egyenlethez, d korrekciós dózis kifejezhető:

$$Dd = Pp + PL - Ee - EL - DL$$

$$Dd = Pp - Ee + L (P - E - D)$$

$$Dd = Pp - Ee + L (D - D)$$

Tehát:

$$Dd = Pp - Ee$$

$$d = \frac{Pp - Ee}{D} = \frac{Pp - Ee}{P - E}$$

21.3.1. Feladatok

1. Tervezett kezelés alapján a beteget 2 Gy frakciódózissal kezelték volna 35 frakcióban. Hiba következtében az első 2 frakciót 4 Gy frakciódózissal adták le. Számolja ki, mekkora frakciódózissal kell a beteget a továbbiakban kezelni, a hiba korrekciójához!

Megoldás :

Tervezett kezelés: $P = 70 \text{ Gy}$

$p = 2 \text{ Gy}$

Hibás kezelés: $E = 8 \text{ Gy}$

$e = 4 \text{ Gy}$

Korrigált kezelés: $d = ?$

$$d = \frac{Pp - Ee}{P - E} = \frac{70 \text{ Gy} \cdot 2 \text{ Gy} - 8 \text{ Gy} \cdot 4 \text{ Gy}}{70 \text{ Gy} - 8 \text{ Gy}}$$

$$d = 1,74 \text{ Gy}$$

A korrekciós dózis dózis $D = P - E = 70 \text{ Gy} - 8 \text{ Gy} = 62 \text{ Gy}$.

A továbbiakban a tumorra leadandó frakciók száma:

$$D = n d \implies n = \frac{D}{d} = 35,6 \approx 36$$

2. Az előző feladatot oldja úgy, hogy az előre eltervezett idő alatt fejeződjön be a kezelés, ha $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ tumorra és $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ egészséges szövetre!

Megoldás :

Tervezett kezelés: $n_P = 35$

$p = 2 \text{ Gy}$

$P = 70 \text{ Gy}$

Hibás kezelés: $n_E = 2$

$$e = 4 \text{ Gy}$$

$$E = 8 \text{ Gy}$$

Meg kell határozni a $n_P - n_E = 35 - 2 = 33$ rendelkezésre álló frakciószám mellett leadandó új frakció dózist:

$$D - n_E e \frac{e + \alpha/\beta}{2 \text{ Gy} + \alpha/\beta} = 70 \text{ Gy} - 2 \cdot 4 \text{ Gy} \frac{4 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}} = 60,67 \text{ Gy}$$

$$n_D d \frac{d + \alpha/\beta}{2 \text{ Gy} + \alpha/\beta} = 33 d \frac{d + 10 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}} = 60,67 \text{ Gy}$$

$$33d^2 + 330d - 60,67 \cdot 12 = 0$$

$$d_{1,2} = \frac{-330 \pm \sqrt{330^2 - 4 \cdot 33 \cdot (-728)}}{2 \cdot 33}$$

$$d = 1,86 \text{ Gy}$$

3. Az előző két feladatban kapott eredményekkel határozza meg az egészséges szövetekre számított EQD₂ értéket!

$$(\alpha/\beta = 3 \text{ Gy})$$

Megoldás :

a)

$$d = 1,74 \text{ Gy}$$

$$n_d = 36$$

$$e = 4 \text{ Gy}$$

$$n_e = 2$$

$$\begin{aligned} EQD_{2;3} &= n_e e \frac{e + \alpha/\beta}{2 \text{ Gy} + \alpha/\beta} + n_d d \frac{d + \alpha/\beta}{2 \text{ Gy} + \alpha/\beta} \\ &= 2 \cdot 4 \text{ Gy} \frac{4 \text{ Gy} + 3 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 3 \text{ Gy}} + 36 \cdot 1,74 \text{ Gy} \frac{1,74 \text{ Gy} + 3 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 3 \text{ Gy}} \\ &= 11,2 \text{ Gy} + 59,38 \text{ Gy} = 70,58 \text{ Gy} \end{aligned}$$

b)

$$d = 1,86 \text{ Gy}$$

$$n_d = 33$$

$$e = 4 \text{ Gy}$$

$$n_e = 2$$

$$\begin{aligned}
EQD_{2;3} &= n_e e \frac{e + \alpha/\beta}{2 Gy + \alpha/\beta} + n_d d \frac{d + \alpha/\beta}{2 Gy + \alpha/\beta} \\
&= 2 \cdot 4 Gy \frac{4 Gy + 3 Gy}{2 Gy + 3 Gy} + 33 \cdot 1,86 Gy \frac{1,86 Gy + 3 Gy}{2 Gy + 3 Gy} \\
&= 11,2 Gy + 59,66 Gy = 70,86 Gy
\end{aligned}$$

Irodalomjegyzék

- [1] Bentzen SM: Preventing or reducing late sideeffects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *NatRevCancer*. 6:p702–13. 2006.
- [2] Bentzen SM, Dische S: Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *ActaOncol*. 39:p337–47. 2000.
- [3] Bentzen SM, Overgaard J: Clinical normal-tissue radiobiology. *Current radiation oncology*, Vol. 2 (eds.: Tobias JS, Thomas PR), Arnold, London, p37–67. 1995.
- [4] Bentzen SM, Ritter MA: The α/β ratio for prostate cancer: what is it, really? *RadiotherOncol*. 76:p1–3. 2005.
- [5] Bentzen SM, Saunders MI, Dische S: Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. *RadiotherOncol*. 53:p219–26. 1999.
- [6] Bentzen SM, Saunders MI, Dische S, Bond SJ: Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. *RadiotherOncol*. 60:p123–35. 2001.
- [7] Bentzen SM, Harari PM, Bernier J: Exploitable mechanisms for combining drugs with radiation: concepts, achievements and future directions. *NatClinPractOncol*. 4:p172–80. 2007.
- [8] Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al.: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *LancetOncol*. 9:p331–41. 2008.
- [9] Brenner DJ, Hall EJ: Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys*. 43:p1095–101. 1999.
- [10] Dale RG, Jones B (editors): *Radiobiological modeling in radiation oncology*. British Institute of Radiology, London, 2007.

- [11] Dali RG, Hendry JH, Jones B, Robertson AG, Deehan C: Practical Methods for Compensating for Missed Treatment Day sin Radiotherapy, with Particular Referenceto Head and Neck Schedules, *Clinical Oncology* 14:p382-393, 2002.
- [12] Dische S, Saunders MI: Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART): an interim report upon late morbidity. *RadiotherOncol.* 16:p65–72. 1989.
- [13] Fowler JF: Development of radiobiology for oncology-a personal view. *PhysMedBiol.* 51:R263-286, 2006.
- [14] Fowler JF: 21 years of Biologically Effective Dose, *The British Journal of Radiology*, 83:p554-568, 2010.
- [15] Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG et al.: A modeled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. *ClinOncol.* 8:p297–307. 1996.
- [16] Joiner MC: A simple α/β -independent method to derive fully isoeffective schedules following changes in dose per fraction. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 58:p871–5. 2004.
- [17] Jones B, Dale G, Deehan C, Hopkins KI, Morgan DAL: The Role of Biologically Effective Dose (BED) in Clinical Oncology, *Clinical Oncology*, 13:p71-81. 2001.
- [18] Jones B, Hopewell JW, Dale RG: Radiobiological compensation for unintended treatment interruption during palliative radiotherapy, *The British Journal of Radiology*, p80:1006-10. 2007.
- [19] Jones B, Dale RG: Cell loss factors and the linear-quadratic model, *Radiotherapy and Oncology*, 31:p136-9, 1995.
- [20] Jones B, Dale RG: Radiobiological compensation of treatment errors in radiotherapy, *The British Journal of Radiology*, 81:p323-26. 2008.
- [21] Lee AW, Sze WM, Fowler JF, Chappell R, Leung SF, Teo P: Caution on the use of altered fractionation for nasopharyngeal carcinoma. *RadiotherOncol.* 52:p207–11. 1999.
- [22] Lee SP, Leu MY, Smathers JB, McBride WH, Parker RG, Withers HR: Biologically effective dose distribution based on the linear quadratic model and it's clinical relevance. *Int. J. RadiatOncolBiolPhys.* 33:p375–89. 1995.
- [23] Overgaard J, Hansen HS, Specht L et al.: Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet*, 362:p933–40. 2003.

- [24] Sanjay SS, Naveen T, Ganesh KM, Jacom S: An Overview of Time Dose Fractionation Models: NSD and BED, *Pol. J. MedPhysEng.* 12(4):p165-201, 2006.
- [25] Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, Overgaard M, van den Bogaert W: Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *RadiotherOncol.* 19:p219–35. 1990.
- [26] Withers HR, Thames HD, Jr, Peters LJ: A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *RadiotherOncol.* 1:p187–91. 1983.

22. fejezet

Brachyterápia sugárbiológiai hatásai – számolási feladatok

Pesznyák Csilla

22.1. Elmélet: HDR brachyterápia

$$BED_{\frac{\alpha}{\beta}} = n d \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right]$$

HDR kezelés hatásának összehasonlítása teleterápiás kezeléssel, ahol a frakciódózis 2 Gy:

$$EQD_{2; \frac{\alpha}{\beta}} = D_{HDR} \frac{d + \alpha/\beta}{2 Gy + \alpha/\beta}$$

Két HDR kezelés összehasonlítása esetében:

$$EQD_{D_2; \frac{\alpha}{\beta}} = D_2 = D_1 \frac{D_1 + \alpha/\beta}{D_2 + \alpha/\beta}$$

A BED_x jelölésben található alsó index (x) az α/β értékét jelöli Gy-ben.

Az $EQD_{x;y}$ jelölésben az x alsó index a referencia frakciódózis értékét (tipikusan 2 Gy), az y az α/β értékét jelöli Gy-ben.

22.1.1. Feladatok

1. A beteg HDR-brachyterápiás kezelést kap 5×5 Gy frakciódózissal. Minden harmadik nap kap egy kezelést. Az első 3 kezelés alkalmával dózisszámításkor nem vették figyelembe az Ir-192 forrás bomlását.

Számolja ki mekkora volt a leadott kezelések dózisa, ha tudjuk, hogy az Ir-192 felezési ideje 72 nap!

Mekkorának kell lenni az utolsó két kezelés dózisának a késői sugárhatásra való tekintettel ($\alpha/\beta = 3$ Gy), hogy kiküszöböljük a hibát?

Hasonlítsuk össze a BED értékét az eredeti terv és korrigált terv esetében a korai mellékhatásokra való tekintettel ($\alpha/\beta = 10$ Gy)!

Megoldás :

$${}^{192}\text{Ir} : \quad T_{1/2} = 72 \text{ nap}, \quad \lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = 0,00963 \frac{1}{\text{nap}}$$

a) Korrekció épszövetre $\alpha/\beta = 3$ Gy

1. kezelési nap:

$$BED_3^{(1)} = 1 \cdot 5 \cdot \left(1 + \frac{5}{3}\right) = 13,33 \text{ Gy}$$

2. kezelési nap:

valós leadott dózis:

$$d_2 = d_1 e^{-\lambda t_2} = 5 \cdot e^{-0,00963 \frac{1}{\text{nap}} \cdot 3 \text{ nap}} = 5 \cdot e^{-0,02888} = 4,8576 \text{ Gy}$$

$$BED_3^{(2)} = 1 \cdot 4,8576 \left(1 + \frac{4,8576}{3}\right) = 12,73 \text{ Gy}$$

3. kezelési nap:

$$d_3 = d_1 e^{-\lambda t_3} = 5 \cdot e^{-0,00963 \frac{1}{\text{nap}} \cdot 6 \text{ nap}} = 4,72 \text{ Gy}$$

$$BED_3^{(3)} = 1 \cdot 4,72 \left(1 + \frac{4,72}{3}\right) = 12,12 \text{ Gy}$$

A 3 kezelés összes BED-je:

$$BED_3 = \sum_{i=1}^3 BED_3^{(i)} = 38,18 \text{ Gy}$$

A tervezett BED:

$$25 \left(1 + \frac{5}{3}\right) = 66,67 \text{ Gy}$$

Ehhez hiányzik még:

$$28,49 \text{ Gy} = 2d \left(1 + \frac{d}{3}\right) \Rightarrow d = 5,2 \text{ Gy}$$

Ennél a d -nél már számoltak aktivitás-korrekciót az időre.

b) Tumorágyra gyakorolt hatás $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$

Eredeti terv:

$$BED_{10} = 25 \left(1 + \frac{5}{10}\right) = 37,5 \text{ Gy}$$

A megvalósult kezelés:

$$\begin{aligned} BED_3^{(1)} &= 1 \cdot 5 \left(1 + \frac{5}{10}\right) + 1 \cdot 4,86 \left(1 + \frac{4,86}{10}\right) + 1 \cdot 4,72 \left(1 + \frac{4,72}{10}\right) + \\ &\quad + 2 \cdot 5,2 \left(1 + \frac{5,2}{10}\right) \\ &= 37,48 \text{ Gy} \end{aligned}$$

Vagyis a korrekció a korai mellékhatások szempontjából csak kis különbséget okoz.

2. Emlő tumor HDR kezelése közben hibát követtek el, mert az első kezelés alatt 3 Gy frakciódózis helyett 6 Gy-jel kezelték a beteget.

Hogyan kell korrigálni a kezelést, ha az eredeti terv szerint 15 Gy összdózissal kezelték volna a beteget 5 frakcióban?

(Az $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ kései, illetve $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ korai mellékhatások tekintetében.)

Megoldás :

Tervezett kezelés:

a HDR brachyterápia esetén teleterápiás képletet kell alkalmazni:

$$BED = nd \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right]$$

$$BED_3 = 5 \cdot 3 \text{ Gy} \left[1 + \frac{3 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}}\right] = 30 \text{ Gy}$$

Elrontott kezelés (BED_H):

$$BED_{3,hibás} = 1 \cdot 6 \text{ Gy} \left[1 + \frac{6 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 18 \text{ Gy}$$

A korrigált kezelés dózisának kiszámolásához a tervezett kezelésből ki kell vonni a hibás kezelés BED-jét:

$$BED_{3,korrigált} = BED_{3,tervezett} - BED_{3,hibás} = 30 \text{ Gy} - 18 \text{ Gy} = 12 \text{ Gy}$$

Ezt a hátra levő 12 Gy dózis dózist 4 frakcióban kell leadni. Ehhez meg kell határozni a frakciódózist:

$$4d_K \left(1 + \frac{d_K}{3 \text{ Gy}} \right) = 12 \text{ Gy}$$

Rendezve az egyenletet:

$$4d_K^2 + 12d_K - 36 = 0$$

Megoldva a másodfokú egyenletet

(figyelembe véve, hogy a dózis csak pozitív érték lehet):

$$d_K = 1,85 \text{ Gy}$$

Emlőtumor esetén: $\alpha/\beta = 4 \text{ Gy}$.

Az eredeti terv alapján:

$$BED_4 = 5 \cdot 3 \text{ Gy} \left[1 + \frac{3 \text{ Gy}}{4 \text{ Gy}} \right] = 26,25 \text{ Gy}$$

A korrigált kezelésre vonatkozó BED:

$$\begin{aligned} BED_4 &= BED_{4,hibás} + BED_{4,korrigált} \\ &= 1 \cdot 6 \text{ Gy} \left[1 + \frac{6 \text{ Gy}}{4 \text{ Gy}} \right] + 4 \cdot 1,85 \text{ Gy} \left[1 + \frac{1,85 \text{ Gy}}{4 \text{ Gy}} \right] \\ &= 25,8 \text{ Gy} \end{aligned}$$

3. A beteg kezelése két részből áll, először teleterápiás kezelést kapott 50,4 Gy összdózisban, 28 frakcióban, majd ezt követően $2 \times 6 \text{ Gy}$ HDR brachyterápiás kezelésben részesült.

Határozza meg a két kezelés biológiailag effektív dózisának eredőjét (az $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ kései, illetve $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ korai mellékhatások tekintetében)!

Megoldás :

Teleterápia:

$$D_1 = 50,4 \text{ Gy}$$

$$d_1 = 1,8 \text{ Gy}$$

HDR Brachyterápia:

$$D_2 = 12 \text{ Gy}$$

$$d_2 = 6 \text{ Gy}$$

A teleterápiás és HDR brachyterápiás kezelések BED értékeit összeadjuk:

$$BED = D_1 \left[1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right] + D_2 \left[1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta} \right]$$

$$BED_{10} = 50,4 \text{ Gy} \left[1 + \frac{1,8 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] + 12 \text{ Gy} \left[1 + \frac{6 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] = 78,67 \text{ Gy}$$

$$BED_3 = 50,4 \text{ Gy} \left[1 + \frac{1,8 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] + 12 \text{ Gy} \left[1 + \frac{6 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 116,64 \text{ Gy}$$

4. A beteget 30 Gy összdózissal kezeljük 5 frakcióban.

Ehhez viszonyítva határozza meg a biológiai izoeffektív dózist abban az esetben, ha a beteget 7 frakció folyamán 4,3 Gy frakciódózissal kezelnénk!

Az $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ kései, illetve $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ korai mellékhatások tekintetében.

Megoldás :

$$EQD_{D_2} = D_2 = D_1 \frac{d_1 + \alpha/\beta}{d_2 + \alpha/\beta}$$

$$D_1 = 30 \text{ Gy}$$

$$d_1 = 6 \text{ Gy}$$

$$n_1 = 5$$

$$D_2 = ?$$

$$d_2 = 4,3 \text{ Gy}$$

$$n_2 = 7$$

Korai sugárhatás esetében:

$$D_2 = 30 \text{ Gy} \frac{6 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}}{4,3 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}} = 33,5 \text{ Gy}$$

Kései sugárhatás esetében:

$$D_2 = 30 \text{ Gy} \frac{6 \text{ Gy} + 3 \text{ Gy}}{4,3 \text{ Gy} + 3 \text{ Gy}} = 37 \text{ Gy}$$

5. Az előző feladat adatai alapján számolja ki, hogy 4 frakcióban mekkora frakció-dózissal kellene kezelni a beteget, hogy a biológiai izoeffektív dózis változatlan maradjon a tumor szempontjából!

Megoldás :

$$EQD_{D_2} = D_2 = D_1 \frac{d_1 + \alpha/\beta}{d_2 + \alpha/\beta}$$

$$D_1 = 30 \text{ Gy}$$

$$d_1 = 6 \text{ Gy}$$

$$n_1 = 5$$

$$D_2 = n_2 d_2$$

$$d_2 = ? \text{ Gy}$$

$$n_2 = 4$$

Korai sugárhatás esetében:

$$n_2 d_2 = D_1 \frac{d_1 + \alpha/\beta}{d_2 + \alpha/\beta}$$

$$4d_2 = 30 \text{ Gy} \frac{6 \text{ Gy} + 10 \text{ Gy}}{d_2 + 10 \text{ Gy}}$$

Rendezve az előző egyenletet:

$$4d_2^2 + 40d_2 - 480 = 0$$

Megoldva a másodfokú egyenletet:

$$d_2 = 7 \text{ Gy}$$

Kései sugárhatás esetében:

$$4d_2 = 30 \text{ Gy} \frac{6 \text{ Gy} + 3 \text{ Gy}}{d_2 + 3 \text{ Gy}}$$

Rendezve az előző egyenletet:

$$4d_2^2 + 12d_2 - 270 = 0$$

Megoldva a másodfokú egyenletet:

$$d_2 = 6,85 \text{ Gy}$$

22.2. Elmélet: LDR brachyterápia – folyamatos dózisleadás

A BED alapalakja folyamatos LDR kezelések esetében:

$$BED = n d \left[1 + \frac{g D}{\alpha/\beta} \right]$$

A g értéke függ a repair felezési időtől ($T_{\frac{1}{2}}$) és a sugárkezelés időtartamától (T).

$$g = \frac{2 [\mu T - 1 + e^{-\mu T}]}{(\mu T)^2} = \frac{2}{\mu T} \left[1 - \frac{1 - e^{-\mu T}}{\mu T} \right]$$

ahol, a μ repair állandó, és a következő képlettel lehet kifejezni:

$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}}}$$

Az időfaktor lehetséges értékei felírhatjuk a következő formában:
HDR brachyterápiás kezelés esetében érvényes:

$$g = 1, \text{ ha } T \rightarrow 0$$

LDR brachyterápiás kezelés esetében érvényes

$$g \neq 1, \text{ ha } T \rightarrow \infty$$

A kezelés időtartamának függvényében több esetet különböztethetünk meg:

1. $T > 10$ h, akkor elhanyagolható a g faktor képletéből az $e^{-\mu T}$ tag, ekkor a képlet leegyszerűsödik:

$$g = \frac{2 [\mu T - 1]}{(\mu T)^2}$$

2. $T \geq 100$ h, akkor elhanyagolható a g faktor képletéből az $e^{-\mu T} - 1$ tag, ekkor a képlet leegyszerűsödik:

$$g = \frac{2 [\mu T]}{(\mu T)^2} = \frac{2}{\mu T}$$

Visszatérve a biológiailag effektív dózis alapképletéhez:

$$BED = TD \times RE$$

$$BED = D \left[1 + \frac{g D}{\alpha/\beta} \right]$$

Behelyettesítjük a megfelelő paramétereket:

$$BED = D \left[1 + \frac{2 D}{\mu T \alpha/\beta} \left[1 - \frac{1 - e^{-\mu T}}{\mu T} \right] \right]$$

Alapesetben, ha $T \geq 100$ h:

$$BED = D \left[1 + \frac{2 D}{\mu T \alpha/\beta} \right]$$

Mivel a dózisteljesítmény $R = \frac{D}{T}$ innen kifejezzük a dózist, $D = RT$, ezt behelyettesítve a BED képletébe, a következő egyenletet kapjuk, ami kifejezi a BED dózisteljesítmény függését:

$$BED = RT \left[1 + \frac{2 R}{\mu \alpha/\beta} \right]$$

Amennyiben visszatérünk a g faktorhoz, és behelyettesítjük a μ képletét, akkor a következő egyenletet kapjuk:

$$g = \frac{2}{\mu T} = \frac{2 T_{\frac{1}{2}}}{\ln 2 T} = 2,9 T_{\frac{1}{2}} \frac{1}{T}$$

A LDR brachyterápiában is alkalmazzák a biológiai izoeffektív (EQD) vagy normálszöveti dózis (NTD) képletét két LDR kezelés összehasonlítására, viszont ebben az esetben nem tételezhetjük fel, hogy az egyik kezelés frakciódózisa 2 Gy, tehát:

$$D_2 [g D_2 + \alpha/\beta] = D_1 [g D_1 + \alpha/\beta]$$

$$EQD_{D_2} = D_2 = D_1 \frac{g D_1 + \alpha/\beta}{g D_2 + \alpha/\beta}$$

A biológiai dózisszámítás esetében gyakran használják a következő formában is: ha a g időfaktort a következő formában $g = 2,9 T_{\frac{1}{2}} \frac{1}{T}$ behelyettesítjük az előző képletbe, akkor,

$$EQD_{D_2} = D_2 = D_1 \frac{2,9 T_{\frac{1}{2}} \frac{1}{T} D_1 + \alpha/\beta}{2,9 T_{\frac{1}{2}} \frac{1}{T} D_2 + \alpha/\beta}$$

A dózisteljesítményt gyakran jelölik R -rel, ami definíció szerint, a leadott dózis és a dózis leadáshoz szükséges idő hányadosa, azaz: $R = \frac{D}{T}$, ezt behelyettesítjük az előző képletbe, és a következő, könnyen alkalmazható képletet kapunk:

$$EQD_{D_2} = D_2 = D_1 \frac{2,9 T_{\frac{1}{2}} R_1 + \alpha/\beta}{2,9 T_{\frac{1}{2}} R_2 + \alpha/\beta}$$

22.2.1. Feladatok

1. Bronchus tumor esetében a beteget LDR brachyterápiás technikával kezelik, 5 Gy összdózissal $T = 2,5$ óra alatt.
Mekkora a biológiailag effektív dózis (BED) a $T_{\frac{1}{2}} = 1,5$ h és $T_{\frac{1}{2}} = 5$ h esetében, ha az $\alpha/\beta = 3$ Gy?

Megoldás :

$$BED = D \left[1 + \frac{g D}{\alpha/\beta} \right]$$
$$g = \frac{2 [\mu T - 1 + e^{-\mu T}]}{(\mu T)^2}$$

$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}}}$$

a)

$$D = 5 \text{ Gy}$$
$$T_{\frac{1}{2}} = 1,5 \text{ h}$$

$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}}} = \frac{0,693}{1,5 \text{ h}} = 0,462 \frac{1}{\text{h}}$$

$$g = \frac{2 [\mu T - 1 + e^{-\mu T}]}{(\mu T)^2} = \frac{2 [1,155 - 1 + e^{-1,155}]}{(1,155)^2} = 0,7$$

$$BED_3 = 5 \text{ Gy} \left[1 + \frac{0,7 \cdot 5 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 10,83 \text{ Gy}$$

b)

$$D = 5 \text{ Gy}$$
$$T_{\frac{1}{2}} = 5 \text{ h}$$

$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}}} = \frac{0,693}{5 \text{ h}} = 0,139 \frac{1}{\text{h}}$$

$$g = \frac{2 [\mu T - 1 + e^{-\mu T}]}{(\mu T)^2} = \frac{2 [0,348 - 1 + e^{-0,348}]}{(0,348)^2} = 0,893$$

$$BED_3 = 5 \text{ Gy} \left[1 + \frac{0,893 \cdot 5 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 12,44 \text{ Gy}$$

2. Hasonlítsa össze, hogyan változik a BED értéke LDR brachyterápia esetében, ha a 10 Gy kezelést 6 h alatt adjunk le, illetve más esetben 10 h alatt!

A $T_{\frac{1}{2}} = 5$ h, és az $\alpha/\beta = 10$ Gy.

Megoldás :

$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}}} = \frac{0,693}{1,55 \text{ h}} = 0,462 \frac{1}{\text{h}}$$

a)

Az R dózisteljesítmény $R = \frac{D}{T} = \frac{10 \text{ Gy}}{6 \text{ h}} = 1,67 \text{ Gy/h}$ és a kezelési idő rövid, így nem alkalmazhatunk semmilyen egyszerűsítést, az alapképletet kell alkalmazni:

$$BED = D \left[1 + \frac{2 D}{\mu T \alpha/\beta} \left[1 - \frac{1 - e^{-\mu T}}{\mu T} \right] \right]$$

Behelyettesítve a megadott értékeket:

$$BED_{10} = 10 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \cdot 10 \text{ Gy}}{0,462 \frac{1}{\text{h}} \cdot 6 \text{ h} \cdot 10 \text{ Gy}} \left[1 - \frac{1 - e^{-0,462 \frac{1}{\text{h}} \cdot 6 \text{ h}}}{0,462 \frac{1}{\text{h}} \cdot 6 \text{ h}} \right] \right] = 14,77 \text{ Gy}$$

b)

Az R dózisteljesítmény $R = \frac{D}{T} = \frac{10 \text{ Gy}}{10 \text{ h}} = 1 \frac{\text{Gy}}{\text{h}}$

$$BED_{10} = 10 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \cdot 10 \text{ Gy}}{0,462 \frac{1}{\text{h}} \cdot 10 \text{ h} \cdot 10 \text{ Gy}} \left[1 - \frac{1 - e^{-0,462 \frac{1}{\text{h}} \cdot 10 \text{ h}}}{0,462 \frac{1}{\text{h}} \cdot 10 \text{ h}} \right] \right] = 13,4 \text{ Gy}$$

3. Az előző feladatot oldja meg, késői sugárhatás tekintetében is, ha $\alpha/\beta = 3$ Gy!

$$\left(\begin{array}{l} \text{Megoldás :} \\ a) BED_3 = 25,92 \text{ Gy} \\ b) BED_3 = 21,34 \text{ Gy} \end{array} \right)$$

4. Intraluminális brachyterápiát kombináltak külső sugárterápiával, tüdőtumor esetében.

A protokoll alapján 2 frakció LDR brachyterápiás kezelést kapott a beteg, 5 Gy frakciódózissal, $t = 2,5$ h idő alatt, valamint külső sugárterápiából 52 Gy összdózist 2,2 Gy frakciódózissal.

A $T_{\frac{1}{2}} = 5$ h és az $\alpha/\beta = 3,1$ Gy tüdőfibrozisra.

Határozza meg a két kezelés EQD₂-jét!

Megoldás :

a) LDR brachyterápia

$$n = 2$$

$$d = 5 \text{ Gy}$$

$$T_{\frac{1}{2}} = 5 \text{ h}$$

$$t = 2,5 \text{ h}$$

$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}}} = \frac{\ln 2}{5 \text{ h}} = 0,139 \frac{1}{\text{h}}$$

$$\mu t = 0,348$$

$$g = \frac{2(\mu t - 1 + e^{-\mu t})}{(\mu t)^2} = \frac{2(0,348 - 1 + e^{-0,348})}{(0,348)^2} = 0,89$$

$$EQD_{2;3,1} = D \left[\frac{d g + \alpha/\beta}{2 \text{ Gy} + \alpha/\beta} \right] = 10 \text{ Gy} \cdot \left[\frac{5 \text{ Gy} \cdot 0,89 + 3,1 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 3,1 \text{ Gy}} \right] = 14,8 \text{ Gy}$$

b) külső sugárkezelés

$$n = 26$$

$$d = 2,2 \text{ Gy}$$

$$D = nd$$

$$EQD_{2;3,1} = D \left[\frac{d + \alpha/\beta}{2 \text{ Gy} + \alpha/\beta} \right] = 26 \cdot 2,2 \text{ Gy} \left[\frac{2,2 \text{ Gy} + 3,1 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy} + 3,1 \text{ Gy}} \right] = 59,4 \text{ Gy}$$

5. A beteget LDR brachyterápiával, 30 Gy összdózissal kezelik, a sugárzás dózisteljesítménye 0,68 Gy/h, ehhez viszonyítva határozza meg a biológiai izoeffektív dózist abban az esetben, ha a beteget 0,42 Gy/h dózisteljesítménnyel kezelnék!

Az $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ és $T_{\frac{1}{2}} = 1 \text{ h}$ a korai, illetve $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ és $T_{\frac{1}{2}} = 1,5 \text{ h}$ a kései mellékhatások tekintetében.

Megoldás :

$$T_{\frac{1}{2}}(\text{korai}) = 1 \text{ h}$$

$$T_{\frac{1}{2}}(\text{kései}) = 1,5 \text{ h}$$

$$R_1 = 0,68 \text{ Gy/h}$$

$$D_1 = 30 \text{ Gy}$$

$$R_2 = 0,42 \text{ Gy/h}$$

$$D_2 = ?$$

$$EQD_{D_2} = D_1 \frac{2,9 T_{\frac{1}{2}} R_1 + \alpha/\beta}{2,9 T_{\frac{1}{2}} R_2 + \alpha/\beta}$$

Korai sugárhatás:

$$EQD_{D_2} = 30 \text{ Gy} \frac{2,9 \cdot 1 \text{ h} \cdot 0,68 \frac{\text{Gy}}{\text{h}} + 10 \text{ Gy}}{2,9 \cdot 1 \text{ h} \cdot 0,42 \frac{\text{Gy}}{\text{h}} + 10 \text{ Gy}} = 32 \text{ Gy}$$

Kései sugárhatás esetében:

$$EQD_{D_2} = 30 \text{ Gy} \frac{2,9 \cdot 1,5 \text{ h} \cdot 0,68 \frac{\text{Gy}}{\text{h}} + 3 \text{ Gy}}{2,9 \cdot 1,5 \text{ h} \cdot 0,42 \frac{\text{Gy}}{\text{h}} + 3 \text{ Gy}} = 37 \text{ Gy}$$

6. Határozza meg az effektív relatív hatékonyság RE_{eff} értéket, ha tumor térfogatban található szöveteket két $T_{\frac{1}{2}}$ értékkel lehet jellemezni, a $T_{\frac{1}{2},a} = 1 \text{ h}$ (70 %), valamint a $T_{\frac{1}{2},b} = 3,5 \text{ h}$ (30 %)!
A kezelés dózisteljesítménye $D = 0,6 \text{ Gy/h}$ és az $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$.

Megoldás :

$$D = 0,6 \text{ Gy/h}$$

$$T_{\frac{1}{2},a} = 1 \text{ h}$$

$$T_{\frac{1}{2},b} = 3,5 \text{ h}$$

$$RE_{\text{eff}} = 0,7 RE_1 + 0,3 RE_2$$

$$RE = 1 + \frac{2 D}{\mu T \alpha/\beta}$$

$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}}}$$

a)

Az RE_1 értéke:

$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}}} = \frac{0,693}{1 \text{ h}} = 0,693 \frac{1}{\text{h}}$$

$$RE_1 = 1 + \frac{2 \cdot 0,6 \frac{\text{Gy}}{\text{h}}}{0,693 \frac{1}{\text{h}} \cdot 3 \text{ Gy}} = 1,577$$

b)

Az RE_2 értéke:

$$\mu = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}}} = \frac{0,693}{3,5 \text{ h}} = 0,198 \frac{1}{\text{h}}$$

$$RE_1 = 1 + \frac{2 \cdot 0,6 \frac{\text{Gy}}{\text{h}}}{0,198 \frac{1}{\text{h}} \cdot 3 \text{ Gy}} = 3,02$$

$$RE_{eff} = 0,7 \cdot 1,577 + 0,3 \cdot 3,02 = 2,01$$

7. Folyamatos LDR kezeléssel 40 Gy összdózist adtak le 48 óra alatt. Mekkora frakciódózissal kellene a beteget kezelni, ha HDR kezelést szeretnénk alkalmazni 6 frakcióban, hogy a biológiai hatás ne változzon?

A LDR kezelés paraméterei: $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ korai és az $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$ kései sugárhatás tekintetében, és mindkét esetben $\mu = 0,5 \text{ 1/h}$.

Megoldás

Először meg kell határozni a LDR kezelés dózisteljesítményét:

$$R = \frac{D}{T} = \frac{40 \text{ Gy}}{48 \text{ h}} = 0,83 \text{ Gy/h}$$

Tumorra és a korai mellékhatásra a BED értéke:

$$BED_{10} = D \left[1 + \frac{2 R}{\mu \alpha/\beta} \right] = 40 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \cdot 0,83 \frac{\text{Gy}}{\text{h}}}{0,5 \frac{1}{\text{h}} \cdot 10 \text{ Gy}} \right] = 53,3 \text{ Gy}$$

Kései mellékhatásra a BED értéke:

$$BED_3 = D \left[1 + \frac{2 R}{\mu \alpha/\beta} \right] = 40 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \cdot 0,83 \frac{\text{Gy}}{\text{h}}}{0,5 \frac{1}{\text{h}} \cdot 3 \text{ Gy}} \right] = 84,4 \text{ Gy}$$

Meghatározva a tumorra való tekintettel a HDR kezelés frakciódózisát:

$$BED_{10} = 6 d \left[1 + \frac{d}{10 \text{ Gy}} \right] = 53,3 \text{ Gy}$$

Rendezve a másodfokú egyenletet:

$$6d^2 + 60d - 533 = 0$$

$$d = 5,67 \text{ Gy}$$

Ebben az esetben a HDR kezelés fizikai összdózisa:

$$D = nd = 6 \cdot 5,67 \text{ Gy} = 34,02 \text{ Gy}$$

Meghatározva az új frakcionálási séma esetében a biológiailag effektív dózist a késői mellékhatások tekintetében:

$$BED_3 = n d \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] = 34,02 \text{ Gy} \left[1 + \frac{5,67 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 98,3 \text{ Gy}$$

Az LDR esetében kapott értéktől ($BED_3 = 84,4 \text{ Gy}$) ez az érték lényegesen nagyobb. HDR brachyterápia esetében ezt az értéket besugárzástervezéssel csökkenteni lehet. Abban az esetben, ha a kezelési tervet úgy készítjük el, hogy a védendő szerven csak a 90 %-os izodózisgörbe halad át, akkor már 10 %-os dóziscsökkenést értünk el. Ebben az esetben alkalmazható a következő egyenletet a BED meghatározására:

$$BED_3 = x D \left[1 + \frac{x d}{\alpha/\beta} \right]$$

ahol az x a védendő szerv dózisredukciós faktora, pl. 10 %-os dóziscsökkentés esetén a védendő szervet csak a 90 %-os izodózisgörbe öleli körül, így az $x = 0,9$.

Kiszámolva a BED_3 -at az új képlet alapján a következő eredmény adódik:

$$BED_3 = 0,9 \cdot 32,041 \text{ Gy} \left[1 + \frac{0,9 \cdot 5,67 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 82,7 \text{ Gy}$$

Ezzel az eredménnyel már dózisredukciót értünk el a védendő szervek kései sugárkárosodása szempontjából.

8. A HDR afterloading kezelés I-192 sugárforrással történik. Forráscsere után a 10 Gy kezelést 15 perc alatt adják le. Több hónapig nem történt forráscsere és ugyan ez a 10 Gy kezelés 2 óráig tart.

Határozza meg, hogy ez milyen hatással van a biológiailag effektív dózistra korai ($\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$) és kései ($\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$) sugárhatás tekintetében, ha a $\mu = 0,5 \frac{1}{h}$, mindkét esetben!

Megoldás :

$$\mu = 0,5 \frac{1}{h}$$

A HDR kezelés esetében

$$BED_{10} = D \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] = 1 \cdot 10 \text{ Gy} \left[1 + \frac{10 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] = 20 \text{ Gy}$$

$$BED_3 = D \left[1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] = 1 \cdot 10 \text{ Gy} \left[1 + \frac{10 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 43,3 \text{ Gy}$$

A $T = 2$ órás kezelés már nem tekinthető HDR technikának, mivel a dózisteljesítmény $R = \frac{D}{T} = \frac{10 \text{ Gy}}{2 \text{ h}} = 5 \text{ Gy/h} < 12 \text{ Gy/h}$, ezért a LDR technikára érvényes formalizmust kell a továbbiakban alkalmazni.

$$BED = D \left[1 + \frac{2 D}{\mu T \alpha/\beta} \left[1 - \frac{1 - e^{-\mu T}}{\mu T} \right] \right]$$

ahol, a kezelési idő $T = 2 \text{ h}$, és a $\mu = 0,5 \text{ 1/h}$:

$$\begin{aligned} BED_{10} &= D \left[1 + \frac{2 D}{\mu T \alpha/\beta} \left[1 - \frac{1 - e^{-\mu T}}{\mu T} \right] \right] = \\ &= 10 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \cdot 10 \text{ Gy}}{0,5 \frac{1}{\text{h}} \cdot 2 \text{ h} \cdot 10 \text{ Gy}} \left[1 - \frac{1 - e^{-0,5 \frac{1}{\text{h}} \cdot 2 \text{ h}}}{0,5 \frac{1}{\text{h}} \cdot 2 \text{ h}} \right] \right] = \\ &= 17,4 \text{ Gy} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} BED_3 &= D \left[1 + \frac{2 D}{\mu T \alpha/\beta} \left[1 - \frac{1 - e^{-\mu T}}{\mu T} \right] \right] = \\ &= 10 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \cdot 10 \text{ Gy}}{0,5 \frac{1}{\text{h}} \cdot 2 \text{ h} \cdot 3 \text{ Gy}} \left[1 - \frac{1 - e^{-0,5 \frac{1}{\text{h}} \cdot 2 \text{ h}}}{0,5 \frac{1}{\text{h}} \cdot 2 \text{ h}} \right] \right] = \\ &= 34,5 \text{ Gy} \end{aligned}$$

Tehát ilyen esetben a fizikai dózist növelni kell, hogy a kezelés biológiai hatása ne csökkenjen.

22.3. Elmélet: LDR kezelés átalakítása biológiailag ekvivalens HDR kezeléssé a Liversage-egyenlet alapján

Liversage-egyenlet:

$$N = \frac{\mu T}{2 \left[1 - \frac{1}{\mu T (1 - e^{-\mu T})} \right]}$$

ahol, az N a HDR kezelés frakciószáma, ami alatt biológiailag ugyan akkora dózist közlünk a beteggel mintha LDR technikával kezeltük volna T ideig, feltételezzük, hogy az összdózis és a kezelési idő állandó.

Egyszerűsítési feltételek:

a) $T > 10$ h, akkor:

$$N = \frac{\mu T}{2 \left[1 - \frac{1}{\mu T} \right]}$$

b) $T > 100$ h, akkor:

$$N = \frac{\mu T}{2}$$

Ekkor a d frakciódózis:

$$d = \frac{D}{N} = \frac{D}{\frac{\ln 2 T}{2 T_{\frac{1}{2}}}} = \frac{2 T_{\frac{1}{2}}}{\ln 2} \frac{D}{T}$$

Az R dózisteljesítmény:

$$R = \frac{D}{T}$$

Ezt behelyettesítve a d frakciódózis képletébe:

$$d = \frac{2}{\ln 2} T_{\frac{1}{2}} R = 2,9 T_{\frac{1}{2}} R$$

22.3.1. Feladatok

1. Határozza meg, hogy az LDR kezelést mekkora frakciódózisú kezeléssel lehetne biológiaiailag ekvivalens, amennyiben a $T = 24$ h időtartamú LDR kezelés paraméterei: dózisteljesítmény $R = 1$ Gy/h, a korai sugárhatás esetében a $T_{\frac{1}{2}} = 1$ h, illetve a kései sugárhatás esetében $T_{\frac{1}{2}} = 1,5$ h.

Megoldás :

$$R = 1 \frac{\text{Gy}}{\text{h}}$$

$$T_{\frac{1}{2}}(\text{korai}) = 1 \text{ h}$$

$$T_{\frac{1}{2}}(\text{kései}) = 1,5 \text{ h}$$

HDR kezelés korai sugárhatás vizsgálatának esetében:

$$d = 2,9 T_{\frac{1}{2}} R = 2,9 \cdot 1 \text{ h} \cdot 1 \frac{\text{Gy}}{\text{h}} = 2,9 \text{ Gy}$$

HDR kezelés kései sugárhatás vizsgálatának esetében:

$$d = 2,9 T_{\frac{1}{2}} R = 2,9 \cdot 1,5 \text{ h} \cdot 1 \frac{\text{Gy}}{\text{h}} = 4,35 \text{ Gy}$$

A fizikai dózist akkor tudjuk meghatározni, ha kiszámoljuk a frakciódózist:

$$N = \frac{\mu T}{2} = \frac{T}{2} \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}}} = \frac{24 \text{ h}}{2} \frac{\ln 2}{1 \text{ h}} = 8,3 \approx 8 \text{ kezelés}$$

Tehát a fizikai dózis:

$$D = d N = 2,9 \text{ Gy} \cdot 8 = 23,2 \text{ Gy}$$

2. Határozza meg, hogy az LDR kezelést mekkora frakciódózisú kezeléssel lehetne biológiailag ekvivalens, amennyiben ismertek a LDR kezelés paramétereit!
 A dózisteljesítmény $R = 0,42 \text{ Gy/h}$, a korai sugárhatás esetében a $T_{\frac{1}{2}} = 1 \text{ h}$, illetve a kései sugárhatás esetében $T_{\frac{1}{2}} = 1,5 \text{ h}$.

$$\left(\begin{array}{l} \text{Megoldás :} \\ \text{Korai sugárhatás esetén : } d = 1,2 \text{ Gy} \\ \text{Kései sugárhatás esetén : } d = 1,83 \text{ Gy} \end{array} \right)$$

22.4. Elmélet: LDR brachyterápia permanens implantátumokkal

$$BED = \frac{R_0}{\lambda} \left[1 + \frac{R_0}{(\mu + \lambda) \alpha/\beta} \right]$$

ahol:

- λ - bomlási állandó, mértékegysége $[\frac{1}{h}]$
- R_0 - kezdeti dózisteljesítmény, mértékegysége $[\frac{\text{Gy}}{h}]$
- μ - repair állandó, mértékegysége $[\frac{1}{h}]$

Módosított egyenlet az RBE figyelembevételével:

$$BED = \frac{R_0}{\lambda} \left[RBE + \frac{R_0}{(\mu + \lambda) \alpha/\beta} \right]$$

22.4.1. Feladatok

1. A beteg 60 Gy összdózis folyamatos LDR kezelést kapott 6 nap alatt. Amennyiben Pd-103 permanens implantátummal szeretnék kezelni a beteget, mekkora kezdeti dózisteljesítményt kellene alkalmazni a kezelésnél, hogy a kezelés biológiailag effektív dózisa ne változzon meg az LDR kezeléshez képest a késői sugárhatás tekintetében?

Az LDR kezelés paraméterei: a kései sugárhatás tekintetében ($\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$), és a $\mu = 0,5 \frac{1}{h}$. A Pd-103 felezési ideje 17 nap.

Megoldás :

$$D = 60 \text{ Gy}$$

$$T = 6 \text{ nap}$$

$$\mu = 0,5 \frac{1}{h}$$

$$T_{\frac{1}{2}} = 17 \text{ nap}$$

Először meg kell határozni a LDR kezelés dózisteljesítményét:

$$R = \frac{D}{T} = \frac{60 \text{ Gy}}{6 \cdot 24 \text{ h}} = 0,42 \frac{\text{Gy}}{\text{h}}$$

Kiszámolva a LDR kezelésre aBED₃ értékét:

$$BED_3 = D \left[1 + \frac{2 R}{\mu \alpha/\beta} \right] = 60 \text{ Gy} \left[1 + \frac{2 \cdot 0,42 \frac{\text{Gy}}{\text{h}}}{0,5 \frac{1}{h} \cdot 3 \text{ Gy}} \right] = 93,6 \text{ Gy}$$

A permanens implantátum esetében ki kell számolni a Pd-103 bomlási állandóját:

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{\frac{1}{2}}} = \frac{\ln 2}{17 \cdot 24 \text{ h}} = 0,0017 \frac{1}{h}$$

Ezt követően meghatározva az R₀-t:

$$BED = \frac{R_0}{\lambda} \left[1 + \frac{R_0}{(\mu + \lambda) \alpha/\beta} \right] = 93,6 \text{ Gy}$$

$$\frac{R_0}{0,0017 \frac{1}{h}} \left[1 + \frac{R_0}{(0,5 \frac{1}{h} + 0,0017 \frac{1}{h}) 3 \text{ Gy}} \right] = 93,6 \text{ Gy}$$

Megoldva az egyenletet:

$$R_0 = 0,145 \frac{\text{Gy}}{\text{h}}$$

Kiszámolva a fizikai dózist:

$$D = \frac{R_0}{\lambda} = \frac{0,145 \frac{Gy}{h}}{0,0017 \frac{1}{h}} = 85,3 Gy$$

Ez a megoldás jelentős fizikai dóziszövekedést mutat. A kutatások rámutatnak, hogy bomlásból eredő dózisteljesítmény csökkenést kompenzálja a megváltozott sugárminőség RBE értéke. Amennyiben figyelembe vesszük az RBE értékét, akkor a következő képletet kell alkalmazni:

$$BED = \frac{R_0}{\lambda} \left[RBE + \frac{R_0}{(\mu + \lambda) \alpha/\beta} \right] = 93,6 Gy$$

A Pd-103 izotóp esetében az irodalomban található érték $RBE = 1,75$. Behelyettesítve a paramétereket:

$$\frac{R_0}{0,0017 \frac{1}{h}} \left[1,75 + \frac{R_0}{(0,5 \frac{1}{h} + 0,0017 \frac{1}{h}) 3 Gy} \right] = 93,6 Gy$$

Megoldva az egyenletet: és $R_0 = 0,088 \frac{Gy}{h}$

Kiszámolva a fizikai dózist: 0,088

$$D = \frac{R_0}{\lambda} = \frac{0,088 \frac{Gy}{h}}{0,0017 \frac{1}{h}} = 51,8 Gy$$

A feladat eredményének bizonytalansága az RBE értékének pontosságában rejlik, mivel az függ a dózisteljesítménytől, a sugárzás fajtájától és az elnyelő közeg karakterisztikájától.

Irodalomjegyzék

- [1] Bentzen SM, Overgaard J: Clinical normal-tissue radiobiology. Current radiation oncology, Vol. 2 (eds.: Tobias JS, Thomas PR), Arnold, London, p37–67. 1995.
- [2] Bentzen SM, Ritter MA: The α/β ratio for prostate cancer: what is it, really? RadiotherOncol. 76:p1–3. 2005.
- [3] Bentzen SM, Saunders MI, Dische S: Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. RadiotherOncol. 53:p219–26. 1999.
- [4] Dale RG, Jones B: The clinical radiobiology of brachytherapy, The British Journal of Radiology, 71:p465-83. 1998.
- [5] Fowler JF: Development of radiobiology for oncology – a personal view, PhysMed-Biol. 51:p263-286. 2006.
- [6] Fowler JF: 21 years of Biologically Effective Dose, The British Journal of Radiology, 83:p554-568. 2010.
- [7] Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG et al.: A modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy. ClinOncol. 8:p297–307. 1996.
- [8] ICRU 38 Dose and Volume Specification of Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology, International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU 38, Bethesda, MD, 1985.
- [9] ICRU 60 Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation, International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU 60, Bethesda, MD, 1998.
- [10] Joiner MC: A simple α/β -independent method to derive fully isoeffective schedules following changes in dose per fraction. Int J RadiatOncolBiolPhys. 58:p871–5. 2004.
- [11] Joiner MC, Bentzen SM: Fractionation: the linear-quadratic approach. Basic Clinical Radiobiology, p102-120. 2009.

- [12] Jones B, Dale G, Deehan C, Hopkins KI, Morgan DAL: The Role of Biologically Effective Dose (BED) in Clinical Oncology, *Clinical Oncology*, 13:p71-81. 2001.
- [13] Kallman P, Agren A, Brachme A: Tumour and normal tissue response to fractionated non uniform dose delivery, *Int. J. RadiatBiol.* 62:p249-62. 1992.
- [14] Keshwae TS, Akber SF, Passi K: Quantitative Dosimetric and Radiobiological Evaluation of High-Dose Rate Interstitial Brachytherapy Implants, *International Journal of Medical Science*, 5(1):p41-9. 2008.
- [15] Major T: A brachyterápia fizikai és dozimetriai alapjai, *Sugárterápia (szerk. Németh Gy) Springer*, p37-49. 2001.
- [16] Mazzeronjj, Scalliet P, Van Limbergen E, Lartigau E: Radiobiology of Brachytherapy and Dose-RateEffect, *The GEC ESTRO, Handbook of Brachytherapy*, p85-95. 2002.
- [17] Meertens H, Briot E: Radiophysics, *The GEC ESTRO, Handbook of Brachytherapy*, p23-85. 2002.
- [18] Nath R, Anderson LL, Luxton G et al.: Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43, *MedPhys.* 22:p209–234. 1995.
- [19] Nath R, Anderson L, Jones D et al.: "Specification of brachytherapy source strength: A report by Task Group 32 of the American Association of Physicists in Medicine," AAPM Report No. 21, American Institute of Physics, New York, 1987.
- [20] Rivard JM, Coursey BM et al.: Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculation, *MedPhys.* 31(3):p633-74. 2004.
- [21] Taylor REP, Rogers DWO: The CLRP TG-43 Parameter Database for Brachytherapy, Carleton University, http://www.physics.carleton.ca/clrp/seed_database
- [22] Venselaar JLM, Meertens H: Radioprotection, *The GEC ESTRO, Handbook of Brachytherapy*, p95-123. 2002.
- [23] van der Kogel AJ: The dose rate effect, *Basic Clinical Radiobiology*, p158-169. 2009.
- [24] Williamson JF, Course BM, DeWerd La et al.: "Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on 103Pd interstitial source calibration and dosimetry: Implications for dose specification and prescription, AAMP Report No. 69." *MedPhys.* 27:p634-642. 2000.

23. fejezet

Protonterápia sugárbiológiai hatásai

Pesznyák Csilla és Rosta Gergely

23.1. Protonterápia rövid történeti áttekintése

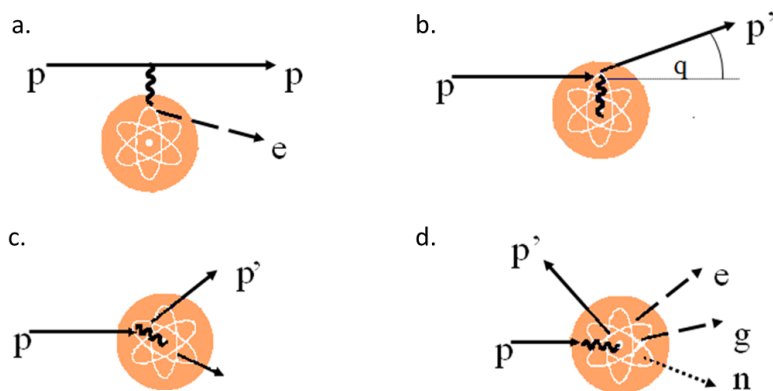
Berkeley volt a nehéz ion terápia szülőhelye, beleértve a protonterápiát is. 1946-ban Robert Wilson veti fel a protonterápia lehetőségét a daganatos betegségek gyógyászatában. Két évvel Wilson cikke után a Lawrence Berkeley Laboratóriumban a 184 inches (4,67 m) ciklotronon megkezdték a fizikai és sugárbiológiai vizsgálatokat. Az első protonterápiás kezelést 1954-ben itt végezték el. Emlő tumor hipophysis áttételét kezelték. A Berkeley Egyetemen kezelést végző csapat orvosa John Lawrence volt, testvére Ernest Lawrence, tervezte a ciklotront, és a (bio)fizikus Cornelius Tobias (Tóbiás Kornél Antal, sz.: Budapest, 1918. május 28.) volt. Azért választották elsőként a hypophysist célterületnek, mert jól lokalizálható, mivel csontos struktúra veszi körül, ami röntgenképpalkotással jól látható. Ezek a sikerek ihlették a svéd Nobel-díjas vegyészt, Svedberget, hogy rábeszélje Borje Larsson biofizikust és Leksellt a híres idegsebészt, hogy az uppsalai egyetem új szinkrociklotronját alkalmazzák idegsebészeti célokra. Így a protonterápia első sugársebészeti alkalmazása 1958-ban volt Svédországban. Larsson és sugárterápiás kollégája, Sten Graffmann fejlesztették ki a nagymezős protonbesugárzást. Már a hatvanas években 60 tumoros beteget kezeltek az új technikával. Eközben Bostonban William Sweet és Ray Kjellberg idegsebészek Andrew Koehlerrel, a Harvard Egyetem fizikusával, olyan módszert fejlesztettek ki, ahol a protonszugárzás Bragg csúcsát alkalmazták a hipophysis tumorok kezelésénél. A hetvenes években szintén Koehler nevéhez fűződik a szem melanoma tumorok protonterápiás kezelési technikájának kidolgozása, munkatársa a szemsebész Ian Constable volt. Szintén Bostonban, Herman Suit orvos és Michael Goitein fizikus vezetésével dolgozták ki a koponyaalapi és az agytumorok frakcionált protonterápia protokollját. A protonterápia a 80-as években gyors fejlődésnek indult, az első protonterápiás központot a Loma Linda Egyetemen hozták létre, megnyitása James M.

Slater nevéhez fűződik. Az elmúlt években annak ellenére, hogy ez egy igen drága technológia, több tízezer beteget kezeltek vele földünk különböző országaiban. Legelterjedtebb Japánban és az Egyesült Államokban, de már Európában is több központ található. A legtöbb helyen szemészeti kezelésekkel kezdték, mert ebben az esetben kisebb energiájú protonszugárzás is elegendő, mivel a célterület közel van a felszínhez, de napjainkban már több olyan központ is található, ahol intenzitás modulált protonterápiával kezelik a betegeket. Több protonmezővel történik a besugárzás, figyelembe véve a szövetek sűrűségét, optimalizálva a nyalábok súlyfaktorát, hogy a célterületek legmagasabb fokú konformitása mellett biztosítsák az egészséges szövetek védelmét.

23.2. A protonterápia fizikai alapjai

23.2.1. Proton kölcsönhatása az anyaggal

A protonok egyszerűen pozitívan töltött részecskék, tömegük jóval nagyobb az elektronokénál, hozzávetőlegesen 1836-szor nehezebbek. Az anyagban megtett útjuk közel egyenes, energiájuktól függően különböző kölcsönhatásokban vehetnek részt: rugalmas és rugalmatlan ütközés a maggal, a kötött elektronokkal, valamint bizonyos körülmények között az egész atommal. Az egyes kölcsönhatások a 23.1. ábrán láthatók.



23.1. ábra. Proton kölcsönhatások ábrázolása: elektromos kölcsönhatás (a.), nukleáris kölcsönhatás (b. Coulomb szórás, c. rugalmas ütközés, d. rugalmatlan ütközés).

Protonok kölcsönhatása az anyaggal nagyon hasonló az α -sugárzáséhoz. A protonok energiavesztésének mértéke függ a protonok energiájától és a közeg sűrűségétől.

A teljes energiavesztés az elektronokkal és az atommagokkal történő ütközésekben elszenvedett energiaveszteségek összege:

$$\left[\frac{dE}{dx} \right]_{\text{össz}} + \left[\frac{dE}{dx} \right]_{\text{elektromos}} + \left[\frac{dE}{dx} \right]_{\text{nukleáris}}$$

A töltött részecskék – az elektron kivételével – az anyagon áthatolva elsősorban az atomok elektronjaival ütközve a Coulomb-kölcsönhatáson keresztül veszítenek az energiájukból. Ha az ütközéskor átadott energia elég ahhoz, hogy legalább egy elektront teljesen kilökjön az atomból, akkor ionizációról, ha annál kisebb, akkor gerjesztésről beszélünk. Gerjesztéskor egy elektron valamely belső pályáról egy külsőbb, magasabb energiájú pályára kerül (23.1.a. ábra), ezt a folyamatot elektronikus fékezőképességnek nevezzük.

A nagy energiájú Z töltésű részecske elektronikus energiaveszteségének (egységnyi útszakaszon való áthaladás során elvesztett energia vagy fékezőképesség) nagyságát a Bethe-Bloch formula írja le:

$$S(E) = \left(\frac{dE}{dx} \right)_{ion} = N_A \frac{Z}{A} \frac{4\pi\alpha^2 (hc)}{m_e c^2} \frac{Z_i^2}{\beta^2} \left[\ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} \right]$$

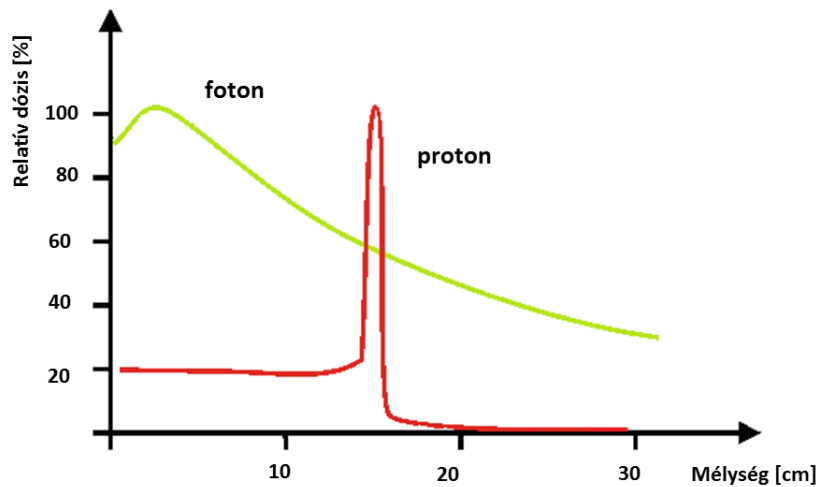
Ahol E a $\beta = v/c$ sebességgel bejövő, Z_i töltésű részecske kinetikus energiája, I ($\approx 11,5 \cdot Z$) a közeget alkotó Z rendszámú atom átlagos ionizációs potenciálja.

Ha az energia veszteség mértékét csak a megtett út függvényében jellemezzük, akkor a sugárzás fékezőképességről $S(E)$ (stopping power) beszélünk, amennyiben figyelembe vesszük a tömegegységenkénti veszteséget is, azt fajlagos fékezőképességnek nevezzük (mass stopping power):

$$\left(\frac{S}{\rho} \right)_{ion} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{dE}{dx} \right)_{ion}$$

Ha az ion egy atommaggal történő ütközésben veszít energiát, akkor nukleáris energiaveszteségről beszélünk. Három különböző eset léphet fel ütközés következtében. Az első esetben a MeV energiájú ionok az ütközésekben kevés energiát veszítenek, ez általában kisebb, mint 10 keV, a létrejövő szórás szöge is kicsi (23.1.b. ábra). A második esetben nagy energiaveszteséggel járó folyamat játszódik le, ennek következtében a szórás szöge nagy (23.1.c. ábra). Nagyon ritkán jön létre a harmadik típusú kölcsönhatás, amikor a töltött részecske rugalmatlanul ütközik az atommaggal, ami a 23.1.d. ábrán látható. Nukleáris energiavesztés kis ion energiáknál és nagy rendszámoknál gyakoribb, míg az elektromos kölcsönhatás a nagy energiák és kis rendszámok esetében jelentősebb.

A klinikai szempontból fontos tulajdonsága a protonoknak, hogy az anyagban megtett útjuk végén hirtelen megnő az ionizáló képességük, és csak gyengén szóródnak. A protonsugárzás mélydózis görbéje és a γ -sugárzás mélydózis görbéje a 23.2. ábrán látható.



23.2. ábra. Protonsugárzás mélydózis görbe (piros) és a foton sugárzás mélydózis görbe (zöld) grafikus ábrázolása.

A görbe elején alacsonyabb arányú homogén dózisleadás történik, majd egy energiától függő mélységben hirtelen megnő a dózisleadás, ezt nevezzük Bragg csúcsnak, és utána nagy dózisesés látható. A hirtelen levágás miatt a célterület mögötti részeket nem éri dózisterhelés, ez hatékonyabban biztosítja a tumor mögötti ép szövetek védelmét, mint a foton-sugárzás.

Azt az energia mennyiséget, amit a részecske pályája mentén a közegnek lead, lineáris energiáttranszfernek (LET) vagy lineáris energiaátadásnak nevezzük, ennek értéke majdnem azonos a fékezőképességgel. A köztük lévő különbség akkor nagyobb, ha az energiavesztést követően nagy mennyiségű elektromágneses sugárzás keletkezik, és a keletkezett sugárzás az energiáját nem az adott közegben veszíti el, hanem kilép abból. Mivel protonterápia esetében a közegen áthaladó részecskék gyors protonok, viszont tömegük lényegesen nagyobb, mint az elektronok tömege, ezért ütközés következtében energiájuknak csak kis részét veszítik el, ezért a keletkezett szekunder elektronok energiája is kicsi lesz, nagy valószínűséggel még az adott közegben el is veszítik, ezért ebben az esetben a LET érték és fékezőképesség közel egyenlőnek tekinthető.

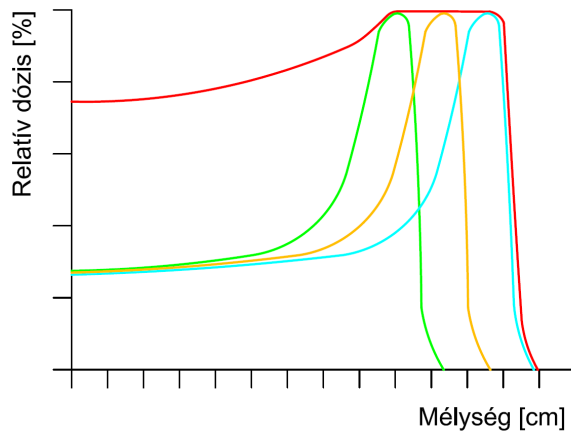
Protonterápia esetében is kiemelten fontos a hatótávolság meghatározása, ami pontosan meghatározza, hogy az adott energiájú protonnyaláb milyen mélységben elhelyezkedő tumorok elpusztítására alkalmas.

A protonsugárzás hatótávolsága az az átlagos úthossz, amit a proton az adott közegben megtesz, mielőtt teljesen lefékeződik. Ez a következő képlettel írható le:

$$R = \int_0^{E_0} \left[\frac{S(E)}{\rho} \right]^{-1} dE$$

ahol az E_0 a protonsugárzás kezdeti energiája, ρ a közeg sűrűsége, az $S(E)$ a fékezőképesség. Tehát a hatótávolság a proton energiájától és a közeg összetételétől, sűrűségétől függ.

A klinikai gyakorlatban többszörös Bragg csúcsot hoznak létre, ami lehetővé teszi kiterjedt tumorok kezelését. A többszörös Bragg csúcsot energia moduláció útján generálják, azaz a különböző energiák Bragg csúcsait összegzik, előállítva a megfelelő mélydózis görbét, ezt kiterjesztett Bragg csúcsnak (spread-out Bragg peak – SOBP) nevezik, ami a 23.3. ábrán látható. Az így létrejött sugárnyaláb homogén és nagy energiájú.

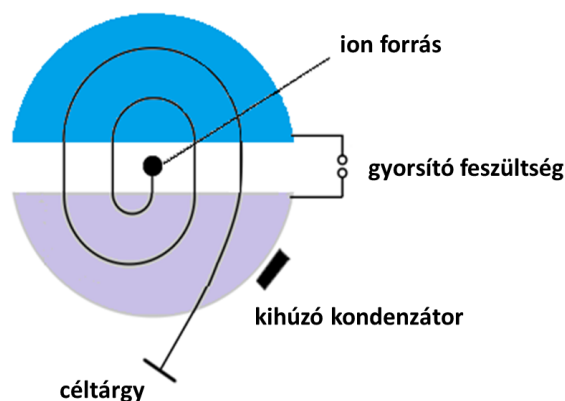


23.3. ábra. Kiterjesztett Bragg csúcs (spread-out Bragg peak – SPBP).

23.3. Gyorsítók

23.3.1. Ciklotron

A ciklotron lényegében dipól mágnesekből áll, amelyek homogén mágneses teret hoznak létre egy tartományban. Ezek a dipólok egymással szemben helyezkednek el úgy, hogy az egyenes oldaluk párhuzamosak legyenek, de nem érintkeznek, hanem légrés van a két mágnes között, a 23.4. ábrán látható a ciklotron vázlatos felépítése.



23.4. ábra. Ciklotron vázlatos felépítése.

A két pofára kapcsolt váltakozó feszültséggel váltakozó előjelű elektromos teret hoznak létre a légrésben. Ebben a tartományban történik a töltött részecskék bevitele, ezek az elektromos térnek megfelelően gyorsulni kezdenek az egyik mágnes felé. Az állandó mágneses térbe érkező részecskék félkör pályát futnak be, majd újra a légréshez érnek, ahol addigra már megváltozott előjelű elektromos tér van, így a szemben lévő mágnes felé gyorsulnak. Mivel a gyorsulás alatt nőtt a részecskék sebessége, ezért a mágneses térben most nagyobb sugarú körpályát fognak befutni és ezt a folyamatot ismételve spirál alakú pályát írnak le a részecskék, miközben energiájuk egyre nő. Amikor a részecskék elérték a kívánt energiát, egy kondenzátor segítségével „kihúzzák” a sugárnyalábot a mágneses térből.

A mágneses térben mozgó töltött részecske körpályájának sugarát az alábbi képlet írja le:

$$r = \frac{mv}{qB}$$

ahol m a részecske tömege, v a sebessége és q a töltése, valamint B a mágneses tér nagyságát adja meg. A félkör úthossza $r \cdot \pi$, az ennek megtételéhez szükséges idő:

$$t \sim \frac{r}{v} = \frac{m\pi}{qB}$$

A fentiekből látható, hogy a körpálya sugara függ a sebességtől, de a félkör megtételének ideje független tőle, csak állandó paraméterektől függ. Ennek köszönhetően a feszültség váltakozást elég egy frekvencián előállítani, ez általában a rádiófrekvenciás tartományba esik.

A módszer főbb tulajdonságai:

- folyamatos sugarat biztosít
- a részecskék gyorsítása általában tized ms nagyságrendű

- a sugár gyorsan ki-/bekapcsolható, ami biztonsági szempontból fontos szempont
- lehetséges a sugáráram szállítás alatti modulálása rövid reakcióidővel, azaz gyorsan manipulálható

Ezek a tulajdonságok fontosak a pásztázó (scanning) protonterápiás eljárásoknál.

Technikai paraméterek

- Energia: A mágnesek mérete, valamint a mágneses tér nagysága limitálja az előállítható legnagyobb energiát. 230 MeV körüli maximális érték általában elég tetszőleges nagyságú tumor kezeléséhez, ez az energia 32 cm-es behatolási mélységet tesz lehetővé. Szemdaganatok esetén már sokkal kisebb energiák pl. 70 MeV elegendő.
- Dózisteljesítmény: 2 Gy/min-nál nagyobb.
- Áramerősség: Fontos, hogy minél stabilabb legyen az áram, mert kis ingadozások következtében is jelentős többletdózis leadást eredményezhetnek. A klinikai gyakorlatban néhány 100 nA is elég szükséges dózisteljesítmény eléréséhez, bár a ciklotronok esetében az áramerősség elérheti a 100 mA-t is, de nagy áramerősségek alkalmazása megnöveli a visszacsatolási időt, ami rontja a készülék megfelelően gyors szabályozását.

Fontos megjegyezni, hogy a nyalábformáló eszközök csökkentik a behatolási mélységet, amit a tervezésnél figyelembe kell venni. Továbbá a nyalábterelés sohasem 100 %-os, mindig fellépnek veszteségek. Ezek a veszteségek különösen nagyok az úgynevezett dupla szóró rendszereknél (double scattering system), ahol az eredeti dózisteljesítmény akár 20 %-kal is csökkenhet mire a nyaláb a beteghez ér. Feltételek a klinikai használathoz a magas fokú megbízhatóság, alacsony fenntartási költség és könnyű kezelhetőség.

Ciklotron fajták

A ciklotronoknak kétféle fajtája létezik, ezek az *izokrón* és a *szinkrociklotronok*. Amennyiben szupravezető mágnesekből épülnek, akkor kisebb a méretük és könnyebbek.

Az izokrón ciklotron a fent bemutatott módon működik, azaz minden részecske félperiódus-ideje megegyezik, függetlenül az energiájuktól és a körpálya sugarától. Ebben az esetben egy adott rádiófrekvenciával üzemel a ciklotron, folytonos nyalábot biztosítva. Mivel a részecskék néhány 10 ms-ig gyorsulnak a ciklotronban, ezért szükség esetén gyorsan leállíthatóak, amit a külső ion befecskendező rendszer tesz lehetővé. A sugármenet gyors leállíthatósága biztonsági okokból kiemelten fontos. Továbbá ez lehetővé teszi a nyalábáram gyors manipulálását a nyalábterelés alatt. Ez a két tulajdonság teszi lehetővé a pásztázó kezelési technika klinikai alkalmazását.

A ciklotron állandó energiával bocsátja ki a részecskéket, ezért szükség van egy energia kiválasztó (beállító) rendszerre (energy selecting system), ami a protonnyaláb útjába helyezett sugárelnyelő eszköz, pl. mozgatható szén ék. Az energiacsökkentés következtében nőni fog a kibocsátás (emittance) és a nyaláb szórása, ezek a folyamatok a nyaláb útjában lévőabszorbensekkel és mágnesekkel szabályozhatók. A kibocsátás (emittancia) definíció szerint a fázisterek összege, vagy az a terület, ami a fázisteret határolja. A nyaláb fázistere a részecskék térbeli helyzet szerinti eloszlása a momentum irányának a függvényében.

A szinkrociklotron, az izokrón ciklotronnal ellentétben, váltakozó frekvenciájú oszcilláló elektromos térrel gyorsítja a töltött részecskéket. Amikor a részecskék sebessége elkezd megközelíteni a fénysebességet, megjelennek a relativisztikus jelenségek, pl. tömegnövekedés.

A félkör megtételéhez szükséges idő:

$$t \sim \frac{m\pi}{qB}$$

azaz, egyenesen arányos a tömeggel. Mivel ilyenkor a tömeg megnő, ezért a periódusidő is megnő, vagyis lassabban teszi meg a félkört, ezért kisebb frekvenciával kell az elektromos teret változtatni, hogy a jelenséget kiküszöböljük. A mágnesek alakja nem egyforma, csak az egyik tartja meg a D alakot, míg a másik nyitott. A váltakozó feszültséget a D elemre kötik, és a földpotenciált a nyitott mágnesre.

Előnyei:

A részecskék által megtett fordulatok számát nem szükséges korlátozni, ezért nincs szükség a két mágnes közötti nagy potenciál különbségre. A mágnesek közötti légrésnek nem kell keskenynek lenni, itt ugyanis nincs szükség erős elektromos térre a minél intenzívebb gyorsulás eléréséhez.

Hátránya:

A változó frekvencia miatt a részecskék kisebb hányada képes felgyorsulni a maximális energiára, valamint egyszerre csak egy részecske csomagot tud megfelelően gyorsítani, ezért alacsony intenzitású és nagy energiájú részecskenyalábot bocsát ki. Impulzusüzemben működik, az alkalmazott feszültség kb. 10 kV. A részecske energiáját a mágnes mérete határozza meg.

A relativisztikus hatás kiküszöbölésére lehetséges úgy is, hogy a mágneses tér nagyságát változtatják a körpálya sugarának függvényében. Ekkor a mágneses tér növelésével csökken a félkörív megtételéhez szükséges idő. Ebben az esetben az elektromos tér változásának frekvenciája állandó maradhat és a ciklotron folyamatos üzemre képes.

23.3.2. Szinkrotron

A szinkrotron egy kör alakú gyorsító gyűrű. A gyűrű körül elektromágneses rezonancia üregek gyorsítják a részecskéket. Mivel a részecskék ugyanazon a körpályán mozognak végig, ezért az őket körpályára kényszerítő mágneses mezőt változtatni kell minden körrel, ugyanis nő a részecskék energiája. A mágneses tér erősségének és az energiának ezen szinkronizációja miatt hívjuk szinkrotronnak az ilyen típusú gyorsítókat. Ezzel a módszerrel szabadon változtatható energiájú protonnyalábok állíthatók elő a ciklotronokkal ellentétben, ahol fix kilépési energia van. Gyakran egy kisebb lineáris gyorsítóval előgyorsítják a részecskéket, mielőbb a gyűrűbe kerülnének.

Az egyik hibája ciklotronoknak, hogy nem lehet az energiát közvetlenül változtatni. A nyaláb útjába helyezett anyaggal történő energiacsökkenés az energia szórásának kiszélesedéséhez, a nyaláb kibocsátási idő (fajlagos sugármeneti időről van szó) növekedéséhez és a rendszer hatásfokának csökkenéséhez vezet. További következmény, hogy az emiatt fellépő másodlagos sugárzás elleni védelmet biztosítani kell. Ilyen szempontból a szinkrotronok rugalmasabb megoldást biztosítanak. A szinkrotronból tetszőleges nagyságú és energiájú sugárzás állítható elő. A szinkrotron impulzus üzemben működik, vagyis a protonokat egy meghatározott frekvenciával gyorsítja és bocsátja ki. Gyors kivezetésű üzemben egy kör megtétele után történik a részecskék kivezetése, ezzel elkerülhető a bonyolult visszacsatolási rendszerek alkalmazása. A klinikai gyakorlatban lassabb kivezetésre van szükség biztonságtechnikai okok miatt. Egy tipikus terápiás pulzus pár másodperc hosszúságú. A 23.1. táblázatban látható a különböző elven működő protonterápiás gyorsítók összehasonlítása:

23.1. táblázat. Protonterápiás gyorsítók összehasonlítása.

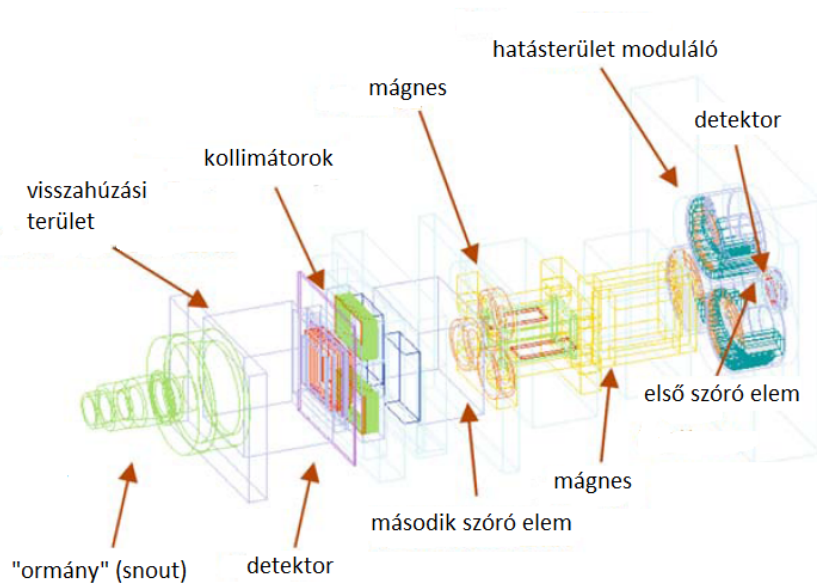
	Szinkrotron (gyors ciklus)	Szinkrotron (lassú ciklus)	Ciklotron
energiaszint választás	folyamatos	folyamatos	állandó
átmérő [m]	10	6	4
átlagos teljesítmény [kW]	200	370	300
nyaláb átmérő [μm]	0,2	1-3	10
ismétlési frekvencia [H]	60	0,5	folyamatos
kitöltési tényező (időarányos sugármenet)	pulzáló	20 %	folyamatos

A nyaláb útja

A gyorsítóból kilépő nyalábot el kell juttatni a kezelőhelységbe. Az ehhez szükséges irányításhoz mágneseket használva hajlítják és fókuszálják a nyalábot. Biztonsági okokból a nyaláb útjába helyezett detektorokkal figyelik a nyaláb fázisterét. Ezekkel az eszközökkel a nyalábszállítás bizonyos tartományon belül szabályozható. Kétféle protonnyalábot különböztetünk meg.

Álló mező

A vízszintes állómező alkalmazása esetében a beteget ülő, vagy enyhén döntött helyzetben pozicionálják. Mivel a konformális terápia esetében általában több különböző irányból kezelik a beteget, ezért a besugárzófejnek forgathatónak kell lennie. Ebben az esetben a beteget kezelóasztalra fektetik, ami körül forog az kezelőfej. Így pontosabban lehet frakcionált kezeléseknél a beteget ugyanarra a helyre rögzíteni, és ez a pozíció jobban megközelíti az előzetes diagnosztikai képalkotás során felvett testhelyzetet. A nyaláb tetszőleges irányból történő leadása gantry rendszer segítségével történik. A gantryben mágneses térrel kell eltéríteni a proton nyalábot. A proton terápiaiban alkalmazott gantry-k jóval nagyobbak, mint a foton terápiánál használtak, a terápiahoz szükséges energiájú protonok elhajlításához ugyanis nagy sugarú kör szükséges. Szintén növeli a méretet, hogy a nyalábmonitorozó és módosító eszközöket a kezelőfejen belül kell elhelyezni. A gantry fúvókája (nozzle) elérheti a 2,5 m-t is, ezáltal az izocentrum és a nyaláb fúvókába lépési pontja között 3 m a távolság. Méretcsökkentés érdekében excentrikus gantry-eket is alkalmaznak. A pontos kezelés kivitelezéséhez a forgás izocentrumát 1 mm-en belüli pontossággal kell beállítani bármely gantry állásban. Ehhez nagyon körültekintően kell megtervezni a gantry mechanikai struktúráját, a súlya ugyanis néhány 10 tonna. A fúvókában található a nyalábot ellenőrző ionizációs kamrák, ezek érzékelik a nyalábpozíció eltéréseit, mérik az egész nyalábáramot, valamint ellenőrzik a mezőméretet és a sugármező homogenitást. Az ionizációs kamrák függőlegesen és vízszintesen futó párhuzamos elektródákat tartalmazó felületekből épülnek fel, ami lehetővé teszi a sugárzási tér laterális homogenitásának a vizsgálatát. Az egyes felületek áramát külön-külön mérik. Ilyen ionizációs kamrát helyeznek el a fúvóka bemeneténél, ahol a nyaláb elhagyja a sugárvezető szakaszt, ezzel monitorozva a kezdeti nyalábot (inicialbeam spot) és a nyaláb szög szerinti eloszlását. A nyalábformálás a szóróes elnyelő anyagok, valamint egyéb beteg specifikus kiegészítő alkatrészek feladata. A fúvókán található egy kiálló rész (snout), amihez csatlakoztathatók a mező-specifikus apertúrák és kompenzátorok, valamint segítségével a fősugár irányába pozicionálható. Ez a rész teleszkóposan mozgatható, segítségével állítható a kollimátor, illetve kompenzátor közötti légrés. A 23.5. ábrán látható a protonterápiában használatos gantry vázlatos szerkezeti rajza.



23.5. ábra. A proton terápiában használatos kezelőfej vázlatos szerkezeti rajza.

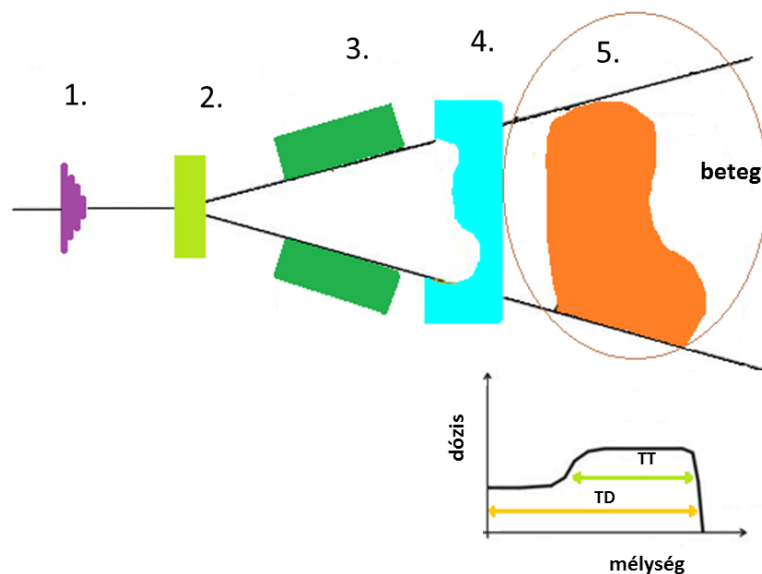
23.4. Szállítási rendszer

23.4.1. Passzív széles szórt nyaláb technika

Szóró rendszer

A különböző méretű tumorok kezeléséhez különböző méretű mezőkre van szükség, ezek átmérője 1 cm és 25 cm között változik. A sugármező homogén részecske fluxussal kell, hogy rendelkezzen. A kezelő fúvókába érkező kb. 1 cm félték-szélességű keskeny nyalábot ki kell szélesíteni úgy, hogy lefedhesse az egész kezelt térfogatot. Kis mezők esetében ólom szóró fóliát használnak a mezőméret növelésére. Nagyobb mezők esetében a protonáram csökkenése és a nyaláb szórása túl nagy, ezért dupla szóró rendszert kell alkalmazni, hogy biztosítsuk a megfelelő homogenitást és asimított laterális dózis profilt. A dupla szóró rendszereknek tartalmazniuk kell egy előszóró részt (fóliák) a nyaláb belépési pontjához közel, és egy második, Gauss-alakú szóró részt a fúvóka távolabbi részén. A második szóró elemkét különböző szóróanyagból áll, ami azt jelenti, hogy tartalmaz egy nagy rendszámú anyagot, ami jobban szór kis hatótávolság veszteséssel, míg a kis rendszámú anyag esetében kisebb a szórás és nagyobb hatótávolság csökkenés jellemzi. Annak érdekében, hogy kisimított mezőprofilot kapjunk a nyaláb középső részét jobban meg kell szórni, mint a szélén lévő nyalábtartományt, ezt az energia modulátor (range modulator) segítségével lehet biztosítani. A szóróközeg megközelítőleg Gauss-görbe alakú. Ezzel a rendszerrel egy kiterjedt, homogén kilépő mezőt állíthatunk elő. Az optimális

mező profillétrehozásánál nem csak a nyaláb profil kisímitását kell szem előtt tartani, hanem figyelni kell arra is, az abszorpció közben minél kevesebb energiavesztés történjen, hogy minimalizáljuk a másodlagos sugárzás keletkezését. A passzív széles szórt nyalábú rendszer a 23.6. ábrán látható, ahol az 1. energia modulátor, 2. kettős szűrőrendszer, 3. a maximális mezőméretet meghatározó kollimátor rendszer, 4. apertúra vagy bólus, amit a beteg felszínére helyezünk, ezzel alakítva a mezőt a tumor alakjára, illetve kompenzálva a szöveti inhomogenitást, 5. céltérfogat. A TT a céltérfogat vastagsága, a TD a kezelés mélysége.

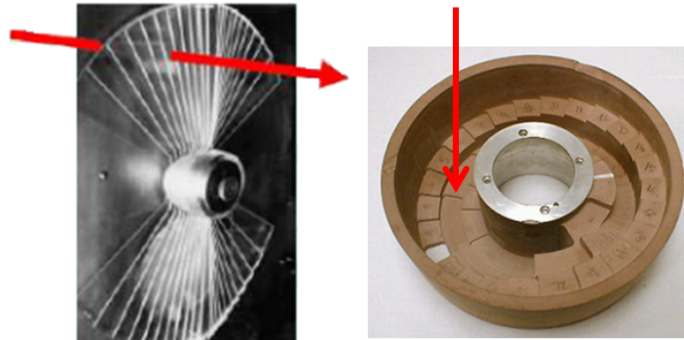


23.6. ábra. A passzív széles szórt nyaláb elvén működő protonterápiás rendszer sematikus ábrázolása. 1. energia modulátor, 2. kettős szűrőrendszer, 3. a maximális mezőméretet meghatározó kollimátor rendszer, 4. apertúra vagy bólus, amit a beteg felszínére helyezünk ezzel alakítva a mezőt a tumor alakjára, illetve kompenzálva a szöveti inhomogenitást, 5. céltérfogat. A TT a céltérfogat vastagsága, a TD a kezelés mélysége.

Energia modulátor és nyalábszűrés

A tiszta Bragg csúcs nem elég egy kiterjedt tumortér fogat lefedésére. A beeső protonnyalábból SOBP nyalábot hoznak létre úgy, hogy különböző vastagságú elnyelő közeget helyeznek a sugárnyaláb útjába, ezt nevezik energia modulációnak (range modulation). Moduláció közben létrejön egy sorozat tiszta Bragg csúcs, csökkenő mélységben, egyre kisebb dózissal, míg a kívánt modulációt el nem érik, tehát minden abszorber létrehoz egy tiszta Bragg csúcsot, amik összeadódva hozzák létre az SOBP-t. Különböző modulációs módszereket ismerünk a tiszta Bragg csúcsok létrehozására, mint pl. a kerék

(wheels) és a behelyezhető lap (insertable plates) alakú modulátorok, ezek a 23.7. ábrán láthatók.



23.7. ábra. Energia modulátorok: jobboldali világosbarna kerék, míg a baloldali lap alakú.

Felületi tumorok esetében, mint pl. szem melanóma, csak műanyag modulátorokat kell alkalmazni.

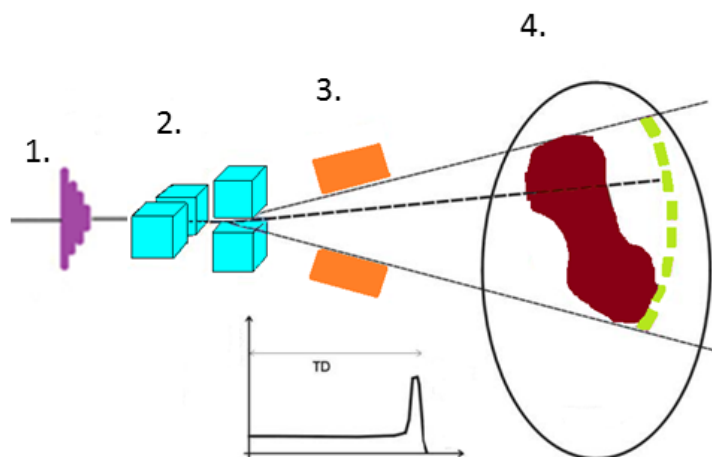
Takarások és kompenzátorok

A kezelési mezők alakját gyakran a felhasználó által a célterület alakjának megfelelő formára vágott takarásokkal alakítják ki. Az takarásokat gyakran sárgarézből készítik, ez az anyag több szempontból is előnyös; viszonylag olcsó, nem túl nehéz és viszonylag kicsi a kezelés közben keletkező másodlagos sugárzás.

A takarások széle az 50 %-os izodózis görbének felel meg, aminek meghatározásakor figyelembe kell venni a céltárgy projekcióját, a nyaláb félárnyékát (90-50 %) és a beállítási pontatlanságot. A mélydózis eloszlás disztális részét (a Bragg csúcsot követő éles dózisesés) kompenzátor segítségével formálják, amit általában műanyagból készítenek, és csökkenti a proton energiáját.

23.4.2. Aktív, keskeny pásztázó (szkennelt) nyaláb technika

Mivel a protonok mágneses térrel eltéríthetőek, így a széles nyalábú kezelések egyik alternatívája lehet a mesterségesen előállított keskeny monoenergiás ceruza nyaláb, amivel pásztázni (szkennelni) lehet a célterületet. Általában a nyaláb cikk-cakk útvonalon pásztázza a célterületet a nyalábra merőleges x-y síkban, míg a z síkban, a mélységi szkennelés különböző energiák változtatásával valósul meg. Az aktív, keskeny pásztázónyaláb elvén működő protonterápiás rendszer sematikus ábrázolása a 23.8. ábrán látható, ahol 1. energia modulátor, 2. a ceruzanyalábot létrehozó mágnes rendszer, 3. a maximális mezőméretet meghatározó kollimátor rendszer, 4. a célterület.



23.8. ábra. Az aktív keskeny pásztázónyaláb technika elvén működő protonterápiás rendszer vázlatosábrázolása: 1. energia modulátor, 2. a ceruzanyalábot létrehozó mágnes rendszer, 3. a maximális mezőméretet meghatározó kollimátor rendszer, 4. a célterület.

Gyakorlatban a kezelés a következő módon történik: először a legmélyebben elhelyezkedő réteget kezelik a legnagyobb energián x-y síkban. Ezt követően a test felszín irányába haladva folyamatosan csökkentik az energiát. Általában betegenként 20-30 réteget sugaraznak. A szöveti inhomogenitás változása miatt az egyes rétegek Bragg csúcsai nincsenek egy síkban. A távolabbi rétegek dózisa eltérnek a közelebb elhelyezkedő rétegek dózisaitól, az eltérések mértéke függ a céltérfogat távolabbi felszínének görbületétől, ezért minden réteg dóziseloszlását intenzitás modulációval kell létrehozni úgy, hogy a céltérfogat dózisa homogén legyen. A pásztázó, keskeny nyalábbal történő kezelésnek is több technikai megoldása ismert:

- Keskeny nyaláb diszkrét (spot) mozgatása, ez a technika a *step and shoot* technikának felel meg, a mágnes állandó beállítása mellett, meghatározott dózist közlünk egy adott felülettel, majd leállítjuk a sugármenetet, megváltoztatjuk a mágnes beállítását, ezzel kiválasztva a céltérfogat újabb felületét és a sugármenet elindításával besugarazzuk az új felületet. A folyamat ismétlésével érjük el a teljes céltérfogat besugárzását. A klinikai gyakorlatban a mágneses léptetés egy irányból történik, és a kezelőasztal mozgatásával érik el a kívánt hatást.
- *Raszter szkennelés* (folyamatos mozgatás a rács mentén), ezt a technikát a nehéz ionok kezelésénél alkalmazzák, nagyon hasonlít a diszkrét mozgatáshoz, de ebben az esetben a sugármenetet nem állítjuk le a pozícióváltoztatás miatt. A két módszer dóziseloszlása egyforma mindaddig, amíg a felületek pásztázása között eltelt idő lényegesen kisebb, mint a teljes kezelési pásztázási ideje.

- *Dinamikus felületi pásztázás* (szkennelés) esetében a nyaláb mozgatása folyamatos a teljes céltérfogat kezelése alatt. Az intenzitás moduláció megvalósítható a forrás kimenetének modulációjával, a mozgatássebességének változtatásával, vagy a kettő kombinációjával.

A passzív és az aktív technikák összehasonlítása a 23.2. táblázatban látható.

23.2. táblázat. A passzív és az aktív protonterápiás kezelési technikák összehasonlítása.

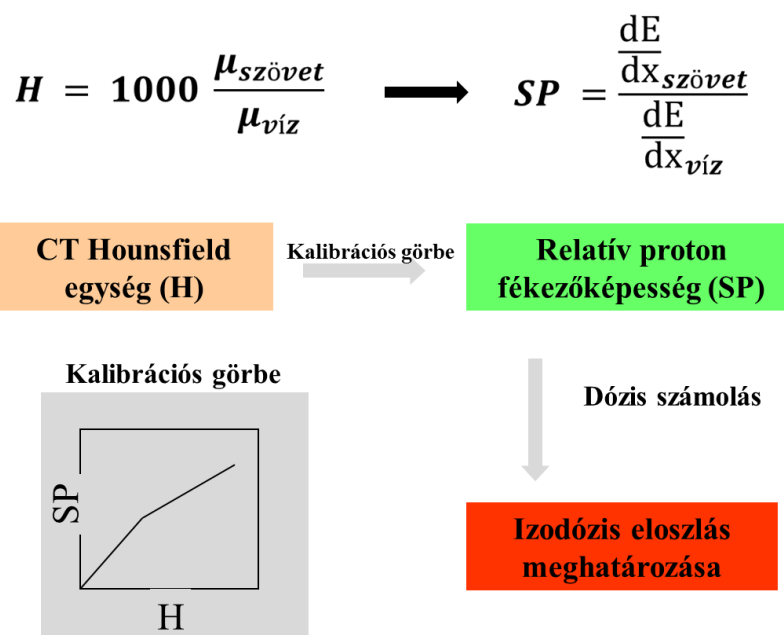
Passzív széles szórt nyaláb technika	Aktív keskeny pásztázó nyaláb technika
kifejlett technológia	fejlesztés alatt álló új technológia
szervmozgásra kevésbé érzékeny	érzékeny a szervmozgásra
nélkülözhetetlen a mezőspecifikus eszközök alkalmazása	nincs szükség mezőmódosító eszközökre
nagy gantry rendszer, nagy kezelőhelység	kisebb gantry, kisebb kezelőhelység
nagyobb integrál dózis	kisebb integrált dózis
nagyobb másodlagos szórt sugárzás	kisebb másodlagos szórt sugárzás
kevésbé rugalmas módszer	rugalmasabb módszer

23.5. Proton specifikus besugárzástervezés

23.5.1. Passzív széles nyalábú technika esetén alkalmazott standard besugárzástervezés

A kereskedelemben számtalan besugárzástervező rendszer kapható, vannak olyan cégek, amelyek csak protonterápiára alkalmas szoftvereket kínálnak, de találhatóak olyan rendszerek is, amelyek alkalmasak proton és foton terápiás besugárzástervezésre. A foton terápiához hasonlóan proton terápiában is számos számolási algoritmust alkalmaznak a dóziseloszlás meghatározására. A széles nyalábú technika esetében alkalmazzák a mérési eredményeken alapuló nyaláb-követési (ray-tracing) modellt, ahol a mélydózist 100 %-ban a SOBP összetétele határozza meg, valamint elemzik a felépülési zónát, a disztális (a Bragg csúcsot követő) dózisesést és a laterális mezőprofil. Másik modellként a foton terápiából ismert számolási algoritmusok közül alkalmazzák a ceruzanyaláb kernelt (pencilbeam kernel), ami viszonylag jó egyezést mutat a mérési eredményekkel. A harmadik dózisszámolási módszerként a Monte Carlo módszert használják, ez adja a legpontosabb eredményt, de használata még mindig nagyon időigényes, klinikai gyakorlatban még nem alkalmazzák, fejlesztés alatt áll. A Bragg csúcsot követő éles dózisesés esetében a 90 %-os dózis mindössze néhány mm alatt 10 %-ra csökken, és az oldalszórás is viszonylag kicsi,

így az egészséges szöveteket is sokkal egyszerűbb védeni. A PTV (tervezési céltérfogat) meghatározásánál alkalmazott határok esetében nem alkalmazhatóak a teleterápiás meghatározások, viszont ugyan úgy, mint a teleterápiánál figyelembe kell venni a sugárnyaláb paramétereit, a betegrögzítés pontosságát, a belső szervek mozgását és a beteg szöveteinek inhomogenitását. A besugárzás megkezdése előtt el kell készíteni a beteget rögzítését, ezt követően a tervezési CT képkészletét. A CT képkészlet inhomogenitását jellemző relatív elektronsűrűséget, amit a Hounsfield egység fejez ki, konvertálni kell a proton terápiára jellemző fékezőképességre, ez a folyamat a 23.9. ábrán látható.



23.9. ábra. A Hounsfield egység (H) konvertálása relatív fékezőképességre (SP).

Miután elkészült a megfelelő képi modalitás, be kell rajzolni a céltérfogatokat és a védendő szerveket, ezt követi a besugárzástervezés. Először kiválasztják a nyaláb megfelelő szögét, kiszámolják a dóziseloszlást és amennyiben alul illetve túldózírozott területek keletkeznek, az első protonmezőt kiegészítik úgynevezett korrekciós-mezőkkel (patch field) különböző szögekből, hogy homogén dóziseloszlás jöjjön létre.

23.5.2. A pásztázó (szkennelt) keskenyfalú technika és intenzitás modulált protonterápia

A foton terápiaiban megismert és alkalmazott intenzitás modulált technika alapelveit alkalmazzák a protonterápiaiban is, ez a módszer az intenzitás modulált protonterápia elnevezést kapta (IMPT). Igazából az intenzitás moduláció már az SOBP létrehozásának a feltétele, tehát amikor IMPT beszélünk akkor nem a megfelelő protonnyaláb létrehozására gondolunk, hanem ezen kimondottan olyan besugárzástervezést értünk, amely a céltér fogaton belül több besugárzási mező inhomogén dóziseloszlásának összegzésével éri el a kívánt hatást. A protonterápiánál is inverz besugárzástervezést alkalmaznak, ennek során különböző optimalizálási algoritmusokkal határozzák meg a besugárzási terv paramétereit.

23.5.3. Betegpozicionálás és rögzítés

A betegpozicionálás és rögzítés a protonterápia esetében is ugyanolyan fontos, mint teleterápiánál, az IMRT-nél megkövetelt szigorú pontosságot kell teljesíteni. Az asztal mozgásának beállítási pontossága ≤ 1 mm, illetve $0,5^\circ$, minden irányban. A kezelés előtt a gantry-re szerelt kV-os röntgennel mezőellenőrző felvételt készítenek, mivel a protonterápia esetében, pl. prosztatára kezelésnél a nyaláb természete miatt szigorúan figyelni kell, hogy a combcsont ne kerüljön a nyaláb útjába, mert az meggátolná, hogy a tervezett Bragg csúcs a megfelelő helyen keletkezzen. A protonterápia esetében nem elég, hogy a célterület a tervezett pozícióban helyezkedjen el, hanem a csontos struktúrának is pontosan a tervezett helyzetben kell lennie.

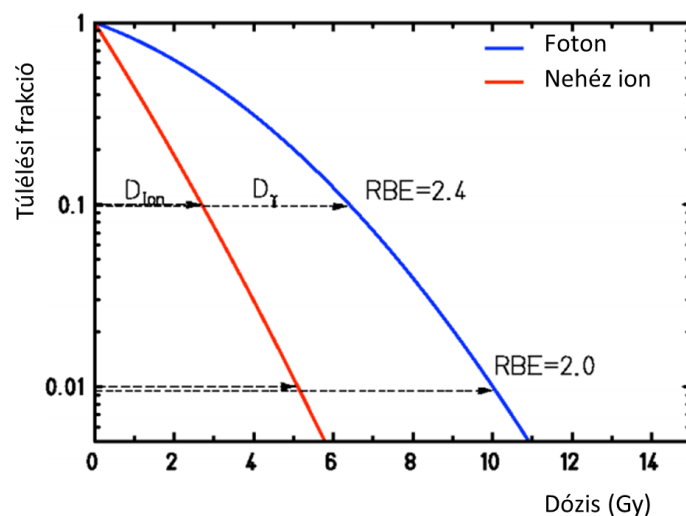
A belső szervek mozgása is jelentős hatással van a dóziseloszlásra, pl. leglátványosabban a tüdő tumorok esetében következik be a tervezett dóziseloszlás kezelés közbeni deformálódása. Ebben az esetben is légszuszítással történő besugárzásra lenne szükség, aminek technikai megoldása protonterápia esetében sem egyszerű.

A protonterápiát sokféle daganatos megbetegedés esetén alkalmazzák, pl. szem melanóma, különböző szarkómák, orrmelléküregi, chordoma, chondrosarkóma, meningioma, prosztata, és tüdő tumorok esetében.

23.6. A nehéz ion és protonterápia sugárbiológiája

A kutatások alapján a nehéz ion terápia biológiailag hatékonyabb, mint a foton terápia, azaz kisebb dózissal nagyobb biológiai hatás érhető el. A relatív biológiai hatás (RBE) nehéz ion és proton sugárzás esetében a referencia γ -sugárzás dóziséhoz és a nehéz ion, illetve proton sugárzás dóziséhoz a hányadosa, grafikus ábrázolása a 23.10. ábrán látható.

$$RBE = \frac{D_\gamma}{D_{ion}}$$



23.10. ábra. A nehéz ion vagy protonsugárzás RBE értékének grafikus ábrázolása.

Protonterápiában, bár az RBE értéke valójában több fizikai paraméter függvénye, mégis a klinikai gyakorlatban általában az $RBE = 1,1$ értéket alkalmazzák. Ezért a protonterápia sugárbiológiai hatása jobban hasonlít a fotonsugárzás biológiai hatásához, mint a nehéz ionokéhoz. Az RBE érték meghatározásánál figyelembe kellene venni az összdózis és frakciódózis értékét, a SOBP helyzetét, az adott sugárnyaláb energiáját és a szövet paramétereit, amin keresztülhalad, ennek ellenére a protonterápia esetében az RBE a klinikai gyakorlatban állandónak tekinthető. A valóságban az RBE értéke 10-20 %-ban változik a korábban említett paraméterek függvényében, továbbá nem mindegy, hogy *in vivo* vagy *in vitro* módon történt a meghatározása.

Az RBE átlagértéke, meghatározva a SOBP középpértékén, megközelítőleg 1,2 *in vitro* esetben és 1,1 *in vivo* esetben. Az RBE értéke függ a sugárzás LET értékétől is, mivel a LET értékének növekedésével növekszik az ionizáció sűrűsége az érzékeny sejtstruktúrákban, mint pl. a DNS, aminek következtében nő a nem kijavítható károsodások valószínűsége is. Állandó besugárzási feltételek mellett, egyenlő frakciódózis esetében a sejtpopuláció hatásgörbéjének változása egyértelműen a sugárzás LET értékétől függ. Az átlagos LET értéke csak egyike azon paramétereknek, amik meghatározzák a dózishatás görbe változását. A LET érték növekedésével növekedni fog az RBE értéke is. A számítások azt bizonyítják, hogy miközben a protonnyaláb áthalad a szöveten, megnő a LET értéke, ami következtében nőni fog az RBE értéke is áthaladva az SOPB-n, ami következtében a sugárnyaláb behatolási mélysége néhány mm-rel hosszabb lesz, ezt a besugárzástervezésnél figyelembe kell venni, különösen az egymezőző tervek esetében, ha a védendő terület közvetlenül a tumor mögött helyezkedik el.

23.6.1. Másodlagos sugárzás

A protonnyaláb nem csak Coulomb kölcsönhatás folyamán veszíti el energiáját, hanem létrejönnek különböző nukleáris kölcsönhatások, amik a másodlagos sugárzás okozói. A nukleáris kölcsönhatások folyamán keletkező protonok és neutronok a legfontosabb másodlagos részecskék, mivel ezek továbbítják az energiát a kölcsönhatás helyétől távol lévő közegbe. Protonterápiás egységek telepítésekor külön figyelmet kell fordítani az árnyékolásra, ami elnyeli a gantry-ben a kezelés közben keletkezett neutronokat, valamint nem szabad megfeledezni, hogy magában a betegben is keletkeznek másodlagos neutronok, de ez ellen nem lehet tenni semmit. A keletkezett neutron mennyisége függ a szövet vastagságától, amin a proton nyaláb áthalad.

23.7. Az LQ modell alkalmazása a nehéz ion és protonterápiában

Kis LET értékű sugárzások esetében a túlélési hányad a következő egyenlettel írható fel a lineáris-kvadratikus modell esetében, amennyiben a sejt repopulációs veszteséget is figyelembe vesszük:

$$SF = e^{-\alpha_L N_L d_L - \beta_L N_L d_L^2 + \frac{\ln 2 (T_L - T_k)}{T_p}}$$

ahol a T_p az tumoros szövetek átlagos megduplázódási ideje (average doubling time), azaz a $\gamma/\alpha = K$, és K -t nevezik még tumor *regenerációs faktornak*, vagy *repopulációs faktornak* is.

A T a teljes kezelés ideje, a T_k az az idő, ami eltelik a kezelés kezdetétől a proliferáció (sejtosztódás) megkezdődéséig, az alsó L (low) index a kis LET értékű sugárzást fejezi ki.

Nagy LET értékek esetében az egyenlet annyiban módosul, hogy a nagy LET értékekre jellemző mennyiségeket alkalmazzuk, így a sugárzásra jellemző index helyére a H (high) betű kerül.

$$SF = e^{-\alpha_H N_H d_H - \beta_H N_H d_H^2 + \frac{\ln 2 (T_H - T_k)}{T_p}}$$

Mivel általános formában a sugárhatás $E = \ln(SF)$, így rendezve az egyenleteket a következő két egyenletet kapjuk:

$$E_L = \alpha_L N_L d_L + \beta_L N_L d_L^2 - \frac{\ln 2 (T_L - T_k)}{T_p}$$
$$E_H = \alpha_H N_H d_H + \beta_H N_H d_H^2 - \frac{\ln 2 (T_H - T_k)}{T_p}$$

A biológiailag effektív dózis $BED = \frac{E}{\alpha}$, tehát a kis LET értékek esetében BED felírható:

$$BED = \frac{E_L}{\alpha_L} = N_L d_L \left[1 + \frac{d_L}{\alpha_L/\beta_L} \right] - K (T_L - T_k)$$

ahol

$$K = \frac{\ln 2}{\alpha_L T_p}$$

Nagy LET értékű sugárzás esetében a BED értéke a következő egyenlettel határozható meg:

$$BED = \frac{E_H}{\alpha_L} = N_H d_H \left[\frac{\alpha_H}{\alpha_L} + \frac{\beta_H d_L}{\alpha_L} \right] - K (T_L - T_k)$$

Nagy LET értékű sugárzások biológiai hatásának meghatározásakor a relatív biológiai hatásnak (RBE) jelentős szerepe van.

Az előzőekben már ismertettük az RBE meghatározását, ami alapján a következő egyenlettel írható fel:

$$RBE = \frac{d_L}{d_H}$$

Amennyiben feltételezzük, hogy egy frakció esetében a nagy LET értékű és kis LET értékű sugárzás biológiai hatása egyenlő, akkor felírhatjuk a következő egyenletet:

$$\alpha_L d_L + \beta_L d_L^2 = \alpha_H d_H + \beta_H d_H^2$$

Amennyiben a frakciódózis nagyon kicsi, tehát hullához közelít, a négyzetes tagok elhanyagolhatók, és az egyenlet felírható a következő alakban:

$$\alpha_L d_L = \alpha_H d_H$$

Innen kifejezzük a kis LET értékű sugárzás frakciódózisának és a nagy LET értékű sugárzás frakciódózisának hányadosát, ami az RBE maximális értékével lesz egyenlő.

$$\frac{d_L}{d_H} = \frac{\alpha_L}{\alpha_H} = RBE_{max}$$

Az ellenkező esetben, ha a frakciódózis nagy, a lineáris tagok hanyagolhatók el és a kvadratikus tagok dominálnak, így a következő egyenleteket kapjuk:

$$\beta_L d_L^2 = \beta_H d_H^2$$

$$\frac{d_L}{d_H} = \sqrt{\frac{\alpha_L}{\alpha_H}} = RBE_{min}$$

Amennyiben az RBE_{\min} és RBE_{\max} értékeit behelyettesítjük a nagy LET értékű sugárzás BED képletében, megkapjuk a nagy LET értékek vonatkozó egyenletek végleges alakját.

$$BED = \frac{E_H}{\alpha_L} = N_H d_H \left[RBE_{\max} + \frac{RBE_{\min}^2 d_H}{\alpha_L/\beta_L} \right] - K (T_H - T_k)$$

A kis és nagy LET értékű sugárzások esetében is a kis LET értékre vonatkozó K faktort alkalmazzuk.

Abban az esetben, ha egy frakcióban kezeljük a beteget, tehát az $N_H = 1$ és a $T_H - T_k = 1$, meghatározható a K (repopulációs veszteség) értéke:

$$N_H d_H \left[RBE_{\max} + \frac{RBE_{\min}^2 d_H}{\alpha_L/\beta_L} \right] = K (T_H - T_k)$$

$$K = d_H \left[RBE_{\max} + \frac{RBE_{\min}^2 d_H}{\alpha_L/\beta_L} \right]$$

Ebből az egyenletből meghatározható egy kezelés esetében a repopulációs veszteség kompenzálására szükséges napi frakció dózis d_c értéke, amennyiben ismerjük a K értékét.

$$d_c = \frac{-RBE_{\max} + \sqrt{RBE_{\max}^2 + \frac{4 K RBE_{\min}^2}{\alpha_L/\beta_L}}}{2 \frac{RBE_{\min}^2}{\alpha_L/\beta_L}}$$

23.8. Feladatok

1. Határozza meg protonterápia esetén a biológiailag effektív dózist, ha a beteget 24 frakcióban 2 Gy frakció dózissal kezelték!

Az $RBE_{\min} = 1,1$ és $RBE_{\max} = 1,4$, valamint $\alpha/\beta = 10$ Gy a tumor esetében és $\alpha/\beta = 3$ Gy a kései mellékhatásokra való tekintettel, az időfaktor elhanyagolható.

Megoldás

$$N_H = 24$$

$$d_H = 2 \text{ Gy}$$

$$RBE_{\min} = 1,1$$

$$RBE_{\max} = 1,4$$

$$\alpha_H/\beta_H = 10 \text{ Gy} \quad \textit{tumor}$$

$$\alpha_H/\beta_H = 3 \text{ Gy} \quad \textit{kései mellékhatás}$$

$$BED = N_H d_H \left[RBE_{max} + \frac{RBE_{min}^2 d_H}{\alpha_H/\beta_H} \right]$$

$$BED_{10} = 24 \cdot 2 \text{ Gy} \left[1,4 + \frac{1,1^2 \cdot 2 \text{ Gy}}{10 \text{ Gy}} \right] = 78,82 \text{ Gy}$$

$$BED_{10} = 24 \cdot 2 \text{ Gy} \left[1,4 + \frac{1,1^2 \cdot 2 \text{ Gy}}{3 \text{ Gy}} \right] = 105,92 \text{ Gy}$$

2. A protokoll alapján a beteget foton teleterápiával kezelték 45 Gy összdózissal, 1,8 Gy frakciódózissal. Ezt követően lokalizált nehéz ion boost kezelést kapott 6 Gy összdózisban napi 3 Gy frakciódózissal, ahol az $RBE_{min} = 1,3$ és $RBE_{max} = 8$. Az időtényező elhanyagolható.

Mekkora a két kezelés eredő BED-je korai ($\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$) és kései ($\alpha/\beta = 2 \text{ Gy}$) mellékhatásokra való tekintettel?

Megoldás

$$N_L = 25$$

$$d_L = 1,8 \text{ Gy}$$

$$N_H = 2$$

$$d_H = 3 \text{ Gy}$$

$$RBE_{min} = 1,3$$

$$RBE_{max} = 8$$

$$\alpha_L/\beta_L = 10 \text{ Gy} \quad \text{korai mellékhatás és tumor}$$

$$\alpha_L/\beta_L = 2 \text{ Gy} \quad \text{kései mellékhatás}$$

BED értéke kései sugárhatás esetén:

Foton:

$$\begin{aligned} BED &= N_L d_L \left[1 + \frac{d_L}{\alpha_L/\beta_L} \right] = \\ &= 25 \cdot 1,8 \text{ Gy} \left[1 + \frac{1,8 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy}} \right] = \\ &= 85,5 \text{ Gy} \end{aligned}$$

Nehéz ion boost:

$$\begin{aligned} BED &= N_H d_H \left[RBE_{max} + \frac{RBE_{min}^2 d_H}{\alpha_L/\beta_L} \right] = \\ &= 2 \cdot 3 \text{ Gy} \left[8 + \frac{1,3^2 \cdot 3 \text{ Gy}}{2 \text{ Gy}} \right] = \\ &= 63,2 \text{ Gy} \end{aligned}$$

Összegezve kései sugárhatásra: $BED = BED_{Foton} + BED_{Ion}$:

$$\sum BED = 85,5 Gy + 63,2 Gy = 148,7 Gy$$

BED értéke tumorra és korai sugárhatás esetén:

Foton:

$$\begin{aligned} BED &= N_L d_L \left[1 + \frac{d_L}{\alpha_L/\beta_L} \right] = \\ &= 25 \cdot 1,8 Gy \left[1 + \frac{1,8 Gy}{10 Gy} \right] = \\ &= 53,1 Gy \end{aligned}$$

Nehéz ion boost:

$$\begin{aligned} BED &= N_H d_H \left[RBE_{max} + \frac{RBE_{min}^2 d_H}{\alpha_L/\beta_L} \right] = \\ &= 2 \cdot 3 Gy \left[8 + \frac{1,3^2 \cdot 3 Gy}{10 Gy} \right] = \\ &= 51,04 Gy \end{aligned}$$

Összegezve tumorra és korai mellékhatásra:

$$BED = BED_{Foton} + BED_{Ion}$$

$$\sum BED = 53,1 Gy + 51,04 Gy = 104,14 Gy$$

Irodalomjegyzék

- [1] Bortfeld T, Jokivarsi K, Goitein M, Kung J, Jiang SB: Effects of intra-fraction motion on IMRT dose delivery: Statistical analysis and simulation. *Physics in Medicine and Biology*, 47:p2303-2320. 2002.
- [2] Bussiere MR, Adams JA: Treatment planning for conformal proton radiation therapy. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2:p389-399. 2003.
- [3] Coutrakon G, Slater JM, Ghebremedhin A: Design considerations for medical proton accelerators. *Proceedings of the 1999 Particle Accelerator Conference*, New York, p11-15. 1999.
- [4] Cozzi L, Fogliata A, Lomax A, Bolsi A: A treatment planning comparison of 3D conformal therapy, intensity modulated photon therapy and proton therapy for treatment of advanced head and neck tumours. *Radiotherapy and Oncology*, 61:p287-297. 2001.
- [5] Dale R, Carabe-Fernandez A: Why more needs to be known about RBE effect in modern radiotherapy. *Applied Radiation and Isotopes*, 67:p387-392. 2009.
- [6] Delaney TF, Smith AR, Lomax A, Adams J, Loeffler JS: Proton Beam Radiation Therapy. *Cancer Principles & Practice of Oncology*, 17:p1-10. 2003.
- [7] Fokas E, Kraft G, An H, Engenhardt-Cabilliv R: Ion beam radiobiology and cancer: Time to update ourselves. *Biochimica et Biophysica Acta* 1796, p216-229. 2009.
- [8] Goodhead DT: Radiation effects in living cells. *Canadian Journal of Physics*, 68:p872-886. 1990.
- [9] Harsh G, Loeffler JS, Thornton A, Smith A, Bussiere M, Chapman PH: Stereotactic proton radiosurgery. *Neurosurgery Clinics of North America*, 10:p243-256. 1999.
- [10] Hong L, Goitein M, Bucciolini M, Comiskey R, Gottschalk B, Rosenthal S, Serago C, Urie M: A pencil beam algorithm for proton dose calculations. *Physics in Medicine and Biology*, 41:p1305-1330. 1996.

- [11] Jones B, Dale R: The clinical radiobiology of high LET radiotherapy with particular reference to proton radiotherapy. *Clinical Oncology*, 15:S16-S22. 2003.
- [12] Jones B, Carabe-Fernandez A, Dale R: Calculation of the high-LET radiotherapy dose required for compensation of overall treatment time extensions. *The British Journal of Radiology*, 79:p254-257. 2006
- [13] Kanai T, Kawachi K, Kumamoto Y, Ogawa H, Yamada T, Matsuzawa H, Inada T: Spot scanning system for proton radiotherapy. *MedPhys*. 7:p365-369. 1980.
- [14] Koehler AM, Schneider RJ, Sisterson JM: Range Modulators for Protons and Heavy Ions. *Nuclear Instruments and Methods*, 131:p437-440. 1975.
- [15] Koehler AM, Schneider RJ, Sisterson JM: Flattening of proton dose distributions for large-field radiotherapy. *MedPhys*. 4:p297-301. 1977.
- [16] Kraft G: Tumorthrapy with ion beams. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 454:p1-10. 2000.
- [17] Laitano RF, Rosetti M, Frisoni M: Effects of nuclear interactions on energy and stopping power in proton beam dosimetry. *Nuclear Instruments and Methods A* 376:p466-476. 1996.
- [18] Lomax A: Intensity modulation methods for proton radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 44:p185-205. 1999.
- [19] Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, Debus J, Dykstra C, Tercier P-A, Coucke PA, Mirimanoff RO: A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 51:p257-271. 1999.
- [20] Medin J, Andreo P: Monte Carlo calculated stopping-power ratios, water/air, for clinical proton dosimetry (50-250 MeV). *Physics in Medicine and Biology*, 42:p89-105. 1997.
- [21] Niemierko A, Urie M, Goitein M: Optimization of 3D Radiation Therapy with both Physical and Biological End Points and Constraints. *Int. J. RadiatOncolBioPhys*. 23:p99-108. 1992.
- [22] Oelfke U, Bortfeld T: Inverse Planning for Photon and Proton Beams. *Medical Dosimetry* 26:p113-124. 2001.
- [23] Paganetti H: Calculation of the spatial variation of relative biological effectiveness in a therapeutic proton field for eye treatment. *Physics in Medicine and Biology*, 43:p2147-2157. 1998.

- [24] Paganetti H: Nuclear Interactions in Proton Therapy: Dose and Relative Biological Effect Distributions Originating From Primary and Secondary Particles. *Physics in Medicine and Biology*, 47:p747-764. 2002.
- [25] Paganetti H: Significance and implementation of RBE variations in proton beam therapy. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2:p413-426. 2003.
- [26] Paganetti H, Goitein M: Radiobiological significance of beam line dependent proton energy distributions in a spread-out Bragg peak. *MedPhys*. 27:p1119-1126. 2000.
- [27] Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Loeffler JS, Goitein M, Suit HD: Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 53:p407-421. 2002.
- [28] Paganetti H, Olko P, Kobus H, Becker R, Schmitz T, Waligorski MPR, Filges D, Mueller-Gaertner HW: Calculation of RBE for Proton beams Using Biological Weighting Functions. *Int. J. RadiatOncolBioPhys*. 37:p719-729. 1997.
- [29] Paganetti H, Bortfeld T: Proton Beam Radiotherapy – The State of the Art, AAPM 47th Annual Meeting, 2005.
- [30] Phillips MH, Pedroni E, Blattmann H, Boehringer T, Coray A, Scheib S: Effects of respiratory motion on dose uniformity with a charged particle scanning method. *Physics in Medicine and Biology*, 37:p223-234. 1992.
- [31] Suit H, DeLaney T, Golberg S, Paganetti H, Clasie B, Gerweck L, Niemierko A, Hall E, Franc J, Hallman J, Trofimov A: Protons vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients, *Radiotherapy and Oncology*, 95:p3-22. 2010.
- [32] Trofimov A, Bortfeld T: Optimization of Beam Parameters and Treatment Planning for Intensity Modulated Proton Therapy. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2:p437-444. 2003.

24. fejezet

Teszt sorok

Sáfrány Géza

24.1. Sugárbiológia teszt kérdések I.

1. Melyik sugártípusba sorolható be a röntgensugárzás?
 1. α -sugárzás
 2. $10^{17} - 10^{20}$ Hz frekvenciájú foton-sugárzás
 3. β -sugárzás
 4. mikrohullámú sugárzás
 5. ultraibolya-sugárzás
2. Melyik összetevő a legjelentősebb a röntgensugárzás károsító hatása szempontjából?
 1. A makromolekulák közvetlen károsítása.
 2. A gerjesztett másodlagos α -sugárzás.
 3. A víz radiolízise során keletkező szabadgyökök.
 4. A fotoszenzitizáló hatás.
 5. A gerjesztett másodlagos protonsugárzás.

3. Mi az elnyelt dózis hivatalos mértékegysége?
1. Sv
 2. Gy
 3. C
 4. J
 5. kg
4. Melyik sérülés szabja meg a sugárhatást követően a sejt sorsát?
1. A fehérjék hidrolízise.
 2. A mitokondriumok energia-termelő képességének megnövekedése.
 3. A pontmutációk kialakulása.
 4. A DNS-ben kialakuló egyláncú törések.
 5. A DNS-ben kialakuló kétláncú törések.
5. Milyen matematikai modell írja le legjobban a sejtek túlélését a terápiában használt dózisoknál?
1. lineáris-kvadratikus
 2. egy célpont - egy találat
 3. több célpont - több találat
 4. több célpont - egy találat
 5. exponenciális
6. Mit mutat az α/β arány?
1. A sugárterápia sikerességének valószínűségét.
 2. A tizedelő dózist.
 3. Azt a dózist, amelynél a lineáris (α) és a kvadratikus (β) komponens részvétele a túlélésben 50-50%.
 4. A sugárdózist, amely 50%-ra csökkenti a sejtek túlélését.
 5. A sugárdózis, ami 37%-ra csökkenti a sejtek túlélését.

7. Akut sugársérülés esetén mennyi az LD₅₀ dózis emberben?
1. < 1 Gy
 2. > 10 Gy
 3. 8-10 Gy
 4. ~ 4 Gy
 5. 2-3 Gy
8. Hogyan befolyásolták az eddig használt hypoxiás érzékenyítő eljárások a sugárterápia hatásfokát?
1. Fokozták a késői, toxikus sugárreakciók kialakulását egészséges sejtekben.
 2. Csökkentették a sugárterápia hatását.
 3. Rendkívüli módon fokozták a terápiás hatást.
 4. Az ún. metaanalízis szerint enyhe mértékben fokozták.
 5. Sehogy.
9. Az alábbi sugártípusok közül melyik nem sűrűn ionizáló?
1. neutronsugárzás
 2. protonsugárzás
 3. α -sugárzás
 4. γ -sugárzás
10. Mi a lineáris energia transzfer (LET) jelentése?
1. Egységnyi úthosszon leadott energia.
 2. Súlyozó tényező, mely jellemzi a sugárzás biológiai hatását.
 3. Egy adott sugárzás biológiai hatásának a 250 kV röntgensugárzás biológiai hatásához viszonyított aránya.
 4. Egy adott sugártípusra jellemző állandó.

11. Mi a relatív biológiai (RBE) hatás jelentése?
1. Egységnyi úthosszon leadott energia.
 2. Súlyozó tényező, mely jellemzi a sugárzás biológiai hatását.
 3. Egy adott sugárzás biológiai hatásának a 250 kV-os röntgensugárzás biológiai hatásához viszonyított aránya
 4. Egy adott sugártípusra jellemző állandó.
12. Mi az egyenérték dózis egysége?
1. Gy
 2. Sv
 3. R
 4. Bq
 5. J
13. Mi jellemző a genetikai instabilitásra?
1. Az utódsejtekben csökken a mutációk gyakorisága.
 2. Az utódsejtekben nő a mutációk gyakorisága.
 3. Nincs hatással a daganatok keletkezésére.
 4. Az utódsejtekben változatlan a mutációk gyakorisága.
14. A sejtciklus melyik fázisában a legérzékenyebb a sejt a sugárhatásra?
1. G1 fázis
 2. G0 fázis
 3. S fázis
 4. M fázis
15. Mi a besugárzás hatására kialakuló szubletális károsodás?
1. DNS sérülés, melynek hatására a sejt elpusztul.
 2. Sugárhatásra kialakuló mitokondrium-sérülés.
 3. Sugárhatásra kialakuló endoplazmás retikulum sérülés.
 4. Olyan DNS sérülés, amelyet a sejt megfelelő körülmények között ki tud javítani
 5. Olyan DNS sérülés, amelyet a sejt hipertermia hatására ki tud javítani.

24.2. Sugárbiológia tesztkérdések II.

1. Ha folyamatos besugárzás esetén csökkentjük a dózis-intenzitást, hogyan változik a túlélési görbe?
 1. Laposabbá válik, mert a sejtek a besugárzás ideje alatt kijavítják a szubletális károsodásokat.
 2. Meredekebbé válik.
 3. Nem változik.
 4. Hullámzó képet mutat.
2. Mi befolyásolja a normálszövetekben kialakuló sugárkárosodások kialakulási sebességét és dóziszfüggését?
 1. Az adott szövetekben jelenlévő fibrociták aránya.
 2. Az adott szövetben jelenlevő kapillárisok sűrűsége.
 3. A szövet oxigén-ellátottsága.
 4. A szövet proliferatív szerveződése.
3. Az alábbi kijelentések közül melyik igaz a sugárzás hatására kialakuló mutációkra vonatkozólag?
 1. Olyan új mutációk alakulnak ki, amelyek spontán módon nem fordulnak elő.
 2. Ugyanazok a mutációk alakulnak ki, mint spontán módon, de a mutációk gyakorisága megnő.
 3. Ugyanazok a mutációk és ugyanolyan gyakorisággal fordulnak elő, mint spontán módon, de a DNS repair-mechanizmus hatékonysága alacsonyabb.
 4. Hatására nem alakulnak ki mutációk.

4. Az ionizáló sugárzás genetikai hatásai mikor a legkifejezettebbek?
 1. Abban az egyénben, akinek az ivarsejtjeit a sugárzás érte.
 2. Az utódok első nemzedékében. A későbbi nemzedékekben már semmilyen sugárzás okozta genetikai károsodás nem mutatható ki.
 3. Az utódok első nemzedékében nem mutatható ki, csak a későbbi nemzedékekben.
 4. A legkifejezettebbek az utódok első nemzedékében, de a későbbi nemzedékekben is magasabb a genetikai károsodások gyakorisága, mint az átlagpopulációban.
 5. A későbbi generációkban jelentéktelenek.

5. Ionizáló sugárzás hatására a limfociták ...
 1. ... apoptotikus sejthalállal pusztulnak el.
 2. ... mitotikus sejthalállal pusztulnak el.
 3. ... degenerációs folyamat eredményeképpen pusztulnak el.
 4. ... nem pusztulnak el.

6. Az alábbi tényezők közül melyiknek van jelentősége a sejt ionizáló sugárzás iránti érzékenységének meghatározásában?
 1. A DNS károsodás típusa (lánc-törések, keresztkötések, báziskárosodások).
 2. A károsodások kijavítódásának mértéke és üteme.
 3. A repair-mechanizmus pontossága.
 4. A sejt globális válasza a DNS károsodásra (apoptózis, génaktivációk, sejtciklus-blokk, sejt-sejt interakciók, genetikai instabilitás).
 5. Valamennyi fentebb említett tényezőnek jelentősége van.

7. Mi az oxigén érték (OER) jelentése?
 1. Megmutatja, hogy az oxigén mennyivel növeli meg a sejtciklus időt.
 2. Megmutatja mennyivel nő a hypoxiás sejtek sugárérzékenysége.
 3. A relatív biológiai hatás jellemzésére szolgál.
 4. Megmutatja, hogy oxigén jelenlétében mennyivel nő a sejtek sugárérzékenysége hypoxiás sejtekhez viszonyítva.
 5. A sejtek apoptózisra való hajlamának mértéke.

8. Mi az oxigénhatás magyarázata?
1. Az oxigén kivédi a szabadgyökök képződését.
 2. Az oxigén stabilizálja a szabadgyökök károsító hatását.
 3. Oxigén hatására gyorsabban osztódnak a sejtek.
 4. Az oxigén gátolja a repairt.
 5. Az oxigén serkenti a repairt.
9. Hogyan hatnak a sugárérzékenyítő szerek?
1. Növelik a daganaton belüli oxigén koncentrációt.
 2. Az oxigénhatáshoz hasonlóan fixálják a szabadgyökök biológiai hatását.
 3. Egyáltalán nem működnek.
 4. Növelik a daganaton belüli széndioxid koncentrációt.
 5. Savasítják a daganatos sejteket.
10. Mi a frakcionált sugárterápia előnyös hatásának sugárbiológiai alapja?
1. Gátolja a daganatos sejtekben a repair-folyamatokat.
 2. Lehetővé teszi a normálszövetekben a szubletális károsodások kijavítását.
 3. Fokozza a daganatos sejtekben a letális károsodások kialakulását.
 4. Az egy dózissal végzett sugárkezelés mindig előnyösebb.
 5. Erősíti a normálszövetek repair-folyamatait.
11. Hogyan befolyásolja a sugárterápia megnövelt időtartama a normálszövetekben kialakuló sérüléseket?
1. Mind a korai, mind a késői sugárkárosodások gyakorisága csökken.
 2. Mind a korai, mind a késői sugárkárosodások gyakorisága nő.
 3. Ha nő az időtartam, csökken a korai és nem változik a késői sugárkárosodások gyakorisága.
 4. Nem befolyásolja a károsodások valószínűségét.
 5. Csak a késői károsodások gyakoriságát befolyásolja.

12. Miért hatásosabb a frakcionált sugárterápia az egy nagy dózissal végzett kezelésnél?
1. Csökken a normálszövetekben a kétláncú DNS-törések száma.
 2. Aktiválja a normálszövetekben a repair-folyamatokat.
 3. Csökkenti a normálszövetekben kialakuló korai és késői károsodásokat.
 4. Növeli a daganatos sejtekben a letális károsodásokat.
 5. Nincs különbség a két eljárás határfoka között.
13. Mi befolyásolja a legjelentősebben a normálszövetekben a késői sugárkárosodások kialakulását?
1. A kezelés időtartama.
 2. A frakciószám.
 3. Az egyes frakciókban leadott sugárdózis.
 4. A fentiek közül egyik sem.
14. Hogyan befolyásolja a kezelés növekvő időtartama a tumorkontrollt?
1. Gátolja a daganatos sejtek re-populációját.
 2. Kifejezetten előnyös nagy dózis-intenzitással végzett kezelésnél.
 3. Hátrányosan befolyásolja.
 4. Elősegíti a terápiás hatást.
 5. Nem befolyásolja.
15. Mi a hyperfrakcionált kezelés lényege?
1. A kezelés átlagos időtartamának változatlansága mellett, naponta két frakcióban végzik a besugárzást. Az egyes frakciókban leadott dózis alacsonyabb a szokásosnál, de az összdózis enyhén nő.
 2. A kezelés átlagos időtartama nő. Naponta két frakcióban végzik a besugárzást. Az egyes frakciókban leadott dózis alacsonyabb a szokásosnál, de az összdózis enyhén nő.
 3. Az egyes frakciókban leadott dózis erősen nő.
 4. A kezelés időtartama erősen nő.

24.3. Sugárbiológia tesztkérdések III.

1. Az alábbi, az emberi populációt érő ionizáló sugárzások, sugárforrások közül melyik a legjelentősebb?
 1. Az orvosi röntgensugárzás.
 2. A kozmikus sugárzás.
 3. Az atomerőművekből származó szennyeződések.
 4. A radon és leányelemei.
 5. A légköri atomrobbantások.
2. Az alábbi kromoszóma-aberrációk közül melyik nem vezet a sejt halálához?
 1. A kis DNS-szakaszt érintő deléciók.
 2. Gyűrű kromoszómák.
 3. Bicentrikus kromoszómák.
 4. Híd kromoszómák.
3. Mi jellemző a hirosimai és nagaszakii atomtámadások túlélőiben kialakult szolid tumorokra?
 1. A sugársérüléstől eltelt idővel csökken a szolid tumorok kialakulásának többlet relatív kockázata.
 2. Jelenleg több szolid tumor alakul ki a túlélőkben, mint a sugársérülés után 10 évvel, így a többlet abszolút kockázat nő.
 3. Nem alakult ki besugárzásra specifikus szolid tumor.
 4. Mindhárom megelőző válasz igaz.
4. Mi jellemző a hirosimai és nagaszakii atomtámadások túlélőiben kialakult leukémiákra?
 1. A leukémia mortalitás időbeli lefolyása megegyezik a szolid tumorokéval.
 2. Néhány évvel a besugárzást követően megnő a leukémiák gyakorisága, ezt követően visszatér a közel kontroll értékre.
 3. A sugársérülés után eltelt idő függvényében nő a többlet relatív kockázat.
 4. Nem alakultak ki a sugárhatásra leukémiák az atomtámadás túlélőiben.

5. A mammográfiás emlőrák-szűrés hatására hogyan változik az emlődaganatok kialakulásának veszélye?
1. Jelentősen nő.
 2. A daganat-előfordulás megnövekedésének veszélye 40 éves kor felett elenyésző a korai diagnózis hasznához viszonyítva.
 3. Csökken a daganat kialakulás veszélye.
 4. Nem változik.
 5. Nem javasolt a mammográfiás szűrés.
6. Az alábbi állítások közül melyik nem igaz?
1. Az RBE-t befolyásolja a sugárzás minősége (LET).
 2. Az RBE-t befolyásolja sugárdózis.
 3. Az RBE függ a frakciószámtól.
 4. Az RBE függ a vizsgált biológiai végponttól.
 5. Az RBE-t nem befolyásolja a dózis-intenzitás.
7. Az alábbi gének közül melyik a legfontosabb az ionizáló sugárzás indukálta apoptózis beindításában?
1. ras
 2. ciklin A
 3. p21
 4. p53
 5. retinoblastoma
8. Hogyan függ össze a sejtek sugárérzékenysége azok apoptózisra való hajlamával?
1. Nincs ilyen összefüggés.
 2. Minél sugárrezisztensebb egy sejt, annál kifejezettebb az apoptózisra való hajlama.
 3. Minél sugárérzékenyebb egy sejt, annál kifejezettebb az apoptózisra való hajlama.
 4. Minél sugárérzékenyebb egy sejt, annál kifejezettebb az apoptózisra való hajlama, de csak akkor, ha a sejt inaktív p53 génnel rendelkezik.

9. Az alábbi sejtek közül melyik a leginkább sugárérzékeny?
1. B-limfociták
 2. T-limfociták
 3. makrofágok
 4. granulociták
 5. vörös vértestek
10. Az egyénre szabott sugárterápia azért különösen jelentős, mert így ...
1. ...csökkenteni lehet a terápiásan alkalmazott sugárdózist.
 2. ...növelni lehet a terápiásan alkalmazott sugárdózist.
 3. ...meg lehet határozni az egyén szintjén azt az optimális sugárdózist, amely alkalmazása esetén a terápiás hatás optimális, a kialakuló mellékhatások minimálisak.
 4. ...el lehet kerülni a korai mellékhatások kialakulását.
 5. ...el lehet kerülni a késői mellékhatások kialakulását.
11. Min alapszik a sugárvédő szerek hatása?
1. Növelik az RBE értéket.
 2. Fokozzák a szabadgyökök hatását.
 3. Csökkentik a szabadgyökök biológiai hatását.
 4. Nincs jellemző hatásmechanizmusuk.
12. Mi a hyperfrakcionált terápia előnye?
1. Csökkenti a normálszövetek korai sugárkárosodását.
 2. Csökkenti a normálszövetek késői sugárkárosodását.
 3. Semmi, kifejezetten károsnak bizonyult.
 4. Semmi, nem befolyásolta az eredményeket.
13. Mi a gyorsított- (akcelerált-) sugárterápia várható előnye?
1. Semmi, nem várható tőle előnyös hatás.
 2. A lokális tumor-kontroll nő, mert kisebb a tumor repopuláció.
 3. Csökkenti a normálszövetek korai sugárkárosodásait.
 4. Csökkenti a normálszövetek késői sugárkárosodásait.

14. Hogyan alakul a daganat-kialakulás kockázata az expozíciókori életkor függvényében?
1. Fiatal életkorban elszenvedett sugársérülés esetén nagyobb a többlet relatív kockázat, mint időskori expozíciónál.
 2. Idősebb életkorban elszenvedett sugársérülés esetén nagyobb a többlet relatív kockázat, mint fiatalkori expozíciónál.
 3. Az expozíciókori életkor nem befolyásolja a daganat-kialakulás kockázatát.
 4. A középkorú korosztály a legveszélyeztetettebb.
15. A csernobili baleset következtében melyik daganattípus gyakorisága nőtt meg a legjelentősebben a szennyezett területen élő populációban?
1. Idősebb korban elszenvedett expozíció esetén jelentősen megnőtt a pajzsmirigy tumorok kockázata.
 2. A legjobban a leukémiák gyakorisága nőtt meg.
 3. Fiatal korban elszenvedett expozíció esetén jelentősen megnőtt a pajzsmirigy tumorok kockázata.
 4. A legjobban a szolid tumorok gyakorisága nőtt meg.

24.4. Megoldások

24.1. táblázat. Tesztkérdések megoldása.

feladatszám	I. Tesztsor	II. Tesztsor	III. Tesztsor
1	2	1	4
2	3	4	1
3	2	2	4
4	5	4	2
5	1	1	2
6	3	5	5
7	4	4	4
8	4	2	3
9	4	2	1
10	1	2	3
11	3	3	3
12	2	3	2
13	2	3	2
14	4	3	1
15	4	1	3

25. fejezet

Meghatározások

Pesznyák Csilla, Almády Balázs, Herein András, Pócza Tamás, Stelczer Gábor

Adaptív válasz (*adaptive response*): A sejtek azon képessége, hogy alacsony dózissal való besugárzás esetén időlegesen hozzászoknak az ionizáló sugárzáshoz. Így, ha a kis dózisú besugárzást rövid időn belül nagyobb dózisok követik, akkor azok hatása a vártnál kisebb lesz.

Additív hatás (*additive effect*): Az a hatás, amelyben két vagy több tényező egyedi hatása összeadódik a részvételi arányuknak megfelelően.

Aerob (*aerobic*): Olyan folyamat vagy életforma, aminek szüksége van oxigén jelenlétére.

Aktivitás (*activity*): Adott mennyiségű radioaktív anyagban az időegység alatt előforduló nukleáris átmenetek száma. Például egy bomlás/másodperc egy bequerel (Bq), ez a mértékegység az aktivitás sztenderd mértékegysége, mely a korábban használt curie-t (Ci) váltotta.

Akut (*acute*): heveny (latin: **acutus** -a -um, éles, gyors) - rövid idő alatt lejátszódó pl. besugárzás, betegség vagy válasz; éles (pl. fájdalom).

Akut besugárzás (*acute exposure*): Az akut expozíció az ionizáló sugárzások esetén általában egyszeri és rövid kitettséget jelent, ami nem tart tovább egy napnál, ellentétben a hosszabb, folyamatos vagy krónikus besugárzással.

Akut toxicitás (*acute toxicity*): Bármely, pl. a besugárzást követő, rövid időn belül kialakult (általában 24-96 óra), károsító hatás, amely biológiai károsodást okoz.

ALARA (*ALARA: As Low As Reasonably Achievable*): Egy elv angol leírásából képzett mozaikszó. A sugárexpozíciónak kitett személyek sugárterhelését az ésszerűen

elérhető legalacsonyabb szinten kell tartani a gazdasági–társadalmi tényezők figyelembe vételével.

Alfa-bomlás (*alpha decay*): Egy elem, általában egy nehéz elem, magjából történő hélium-atommag emittálása az elem radioaktív bomlása során.

Alfa-részecske (*alpha-particle*): A hélium atom magja (két neutron és két proton), amely nehéz elemek, mint az urán-238 és a plutónium-239 radioaktív bomlása során keletkezik.

Alfa-sugárzás (*alpha radiation*): Alfa-részecskék sugárzása.

Algoritmus (*algorithm*): Egy formula vagy lépéssorozat egy probléma megoldására.

Allél (*allele*): Egy-egy gén eltérő bázissorrendű, ennek következtében eltérő tulajdonságot kialakító változata, melyek a homológ kromoszómák azonos helyén találhatók.

Anaerob (*anaerobic*): Olyan folyamat vagy életforma, amelynek nincs szüksége oxigén jelenlétére, az oxigén jelenléte gyakran gátló hatású.

Antagonizmus (*antagonism*): Ellentétes vagy egymást gátló folyamatok, antagonistának nevezünk egy folyamatot vagy eseményt gátló ágenst.

Antropogén (*anthropogenic*): Emberi eredetű.

Apoptózis (*apoptosis*): Programozott sejthalál.

Atom (*atom*): Egy elem legkisebb része, amit nem lehet tovább osztani, vagy kémiai-lag bontani. Az atom középpontjában az atommag áll, ami protonokból és neutronokból, ún. nukleuszokból tevődik össze. Az elektronok a mag körül pályákon keringenek.

Atomenergia (*atomic energy*): Nukleáris reakciókban felszabaduló energia. Legjelentősebb a neutronok által kiváltott maghasadásokban felszabaduló, ill. a két mag egyesüléséből, fúziójából származó energia. Helyesebben nukleáris energia.

Atomsúly (*atomic weight*): Egy izotóp névleges atomsúlyát a neutronok és protonok együttes száma adja meg. A pontos atomsúly különbözik az egész számtól, mert a neutronok enyhén nehezebbek, mint a protonok, továbbá a mag tömegét a kötési energia is befolyásolja.

Autoszóma (*autosome*): Minden kromoszóma, kivéve a nemi kromoszómák.

Bázis szekvencia (*base sequence*): A nukleotid bázisok sorrendje a DNS molekulában, ez felelős a genetikai kódolásért.

- Bázispár** (*base pair*): Két egymással komplementer nitrogéntartalmú bázis (adenin és timin vagy guanin és citozin) amely egymással szemben helyezkedik el a DNS-ben és hidrogén kötéssel van összekapcsolva.
- Becquerel** (*becquerel*): Az aktivitás SI mértékegysége. Egy bequerel egy bomlás/másodpercrek felel meg. $3,7 \times 10^{10} \text{ Bq} = 1 \text{ Ci}$ (curie)
- Belső sugárterhelés** (*internal radiation dose*): a test belsejéből származó sugárforrásokból adódó dózis (alfa-, béta- és gamma-sugárzásból is származhat).
- Besugárzás** (*irradiation*): sugár-expozíció.
- Béta-bomlás** (*beta decay*): Elektron vagy pozitron emissziója egy adott elem magjából az adott elem radioaktív bomlása során.
- Béta-részecske** (*beta particle*): Radioaktív bomlás során a magból emittált töltött részecske, melynek tömege a protontömeg $1/1837$ -e. A negatív töltésű részecske megfelel az elektronnak, míg a pozitív töltésű részecske a pozitron. Vékony fém- vagy műanyaglemez már megállítja a béta-részecskét.
- Béta-sugárzás** (*beta radiation*): Béta részecskékből álló sugárzás.
- Biodozimetria** (*biodosimetry*): Az elszennvedett sugárdózisra a biológiai változásokból következtet. Leggyakrabban a kromoszóma aberrációk mérését használják fel.
- Biológiai felezési idő** (*biological half-life*): Az idő, amire egy biológiai rendszernek (ember vagy állat) szüksége van, hogy természetes úton a valamilyen mennyiségben abszorbeált bármilyen anyag (akár radioaktív anyag) fele kiürüljön a rendszerből.
- Biotechnológia** (*biotechnology*): A DNS rekombináció, sejt fúzió és az új biológiai feldolgozási technikák ipari felhasználása.
- Bystander hatás** (*bystander effects*): Az a jelenség, mely során olyan sejtek is sugár-választ mutatnak, melyek nem is szenvedtek el közvetlen sugárterhelést, tehát az emberi szervezetben a sugárzásra adott biológiai válasz tovaterjed.
- Centroméra** (*centromera*): A kromoszómakarok találkozásánál található befűződés.
- Citokin** – Több sejtfeleség által termelt kis-molekulasúlyú anyagok, amelyek a sejtek kommunikációjában játszanak szerepet.
- Citosztatikus hatás** – sejtek osztódását gátló vegyszer, rákgyógyításban alkalmazzák.
- Curie** (*curie – Ci*): Az aktivitás korábban használt mértékegysége. Megfelel $3,7 \times 10^{10}$ bomlásnak másodpercenként, ami kb. 1 gramm rádium aktivitásával egyenlő. Az SI rendszerben a curie-t a bequerel váltotta.

Cselekvési szint (*action level*): Az EPA (*Environmental Protection Agency*) által ajánlott szabályozó szint, melyek átlépése esetén helyzetjavító vagy védelmi intézkedés szükséges. Például 148 Bq/m^3 a cselekvési szint radonra az otthonok esetében.

Csont-kereső (*bone seeker*): Olyan radioizotóp, amely a szervezetbe kerülve a csontokba halmozódik fel leginkább. Például a stroncium-90, ami kémiaiilag úgy viselkedik, mint a kalcium.

Determinisztikus hatás (*deterministic effect*): Olyan sugárhatás, amelyre vonatkozóan általában létezik egy dózis küszöb érték, amely felett a hatás súlyossága az elnyelt dózissal nő.

Diploid (*diploid görögül kettő*): Két kromoszóma készlettel rendelkező sejt.

DNS (*DNA – deoxyribonucleic acid*): Dezoxiribonukleinsav, ahol a nukleotid alegységek dezoxiribózt tartalmaznak. Magasabb rendű élőlényekben a genetikai információt hordozó örökítő anyag.

DNS szekvencia (*DNA sequence*): A bázispárok relatív sorrendje a DNS egy szakaszán, a génen, a kromoszómán vagy a teljes genomban.

DNS-hibajavítás (*DNA repair*): A sejtek azon képessége, hogy ki tudják javítani a DNS károsodást, és képesek helyreállítani az eredeti bázis-szekvenciát. Ez a mechanizmus ki tudja javítani a normál fiziológiai, sugárzás okozta és a kémiai DNS károsodást is. Sok formája létezik, és sok gén felelős a helyes működésért.

DNS-replikáció (*DNA replication*): Az a folyamat, melyben a DNS megkettőződik.

Dozimetria (*dosimetry*): Ionizáló sugárzások (mennyiségének) dózisének mérésére szolgáló technikák és elméletek összessége.

Dozimetriai modell (*dosimetric models*): A kockázat becslésére szolgáló módszer. Fizikai modelleken és epidemiológiai vizsgálatokon alapul. A kockázat előrejelzésére szolgál abban az esetben, mikor emberi adat nem áll rendelkezésre.

Dózis (*dose*): Az elnyelt dózis az egységnyi tömegben elnyelt ionizáló sugárzás által közvetített energiát adja meg. Mértékegysége a Gy (gray). További dózisfogalmak az effektív dózis, ill. az egyenérték dózis, melyek figyelembe veszik a szervek egyéni sugárérzékenységét, ill. a sugárminőséget is. Mértékegységük a Sv (sievert).

Dózisteljesítmény (*dose rate*): Az egységnyi idő alatt elnyelt dózis mennyisége.

Dózisteljesítmény hatékonysági tényező (*dose rate effectiveness factor – DREF*): Meghatározza az alacsony dózisteljesítményű sugárzás hatékonyságát a magas dózisteljesítményű sugárzáshoz viszonyítva.

Dózis-hatás [görbe] (*dose response [curve]*): Valamilyen anyag, adott esetben az ionizáló sugárzás hatására a dózis függvényében bekövetkező válasza.

Egészségügyi fizika (*health physics*): ionizáló sugárzás okozta egészségügyi kockázatok meghatározásával, értékelésével és irányításával foglalkozó tudomány.

Egészségügyi hatás (*health effect*): Az emberi szervezet normál működésére gyakorolt hatás, amely betegség kialakulásához is vezethet.

Egészségügyi hatás értékelés (*health effect assessment*): Egy bizonyos szintű expozíció egészségügyi hatása valószínűségének meghatározása.

Egyedi kockázat (*individual risk*): Az átlagos kockázatból származtatott, egyedi kockázat.

Elektroforézis – a töltéssel rendelkező részecskék, biológiai makromolekulák vándorlása elektromos erőtér hatására.

Élettartam expozíció (*lifetime exposure*): A teljes életsiklus alatt várhatóan elszenvedett dózis (általában 70 évre vonatkoztatva).

Endotélsejt – sejtek az erek belső falát borítják. A bejövő információ alapján szervezetünk több létfontosságú folyamatát szabályozzák, ezek közül a legjobban ismert a vérnyomás, a permeabilitás/permszelektivitás, a gyulladás, a véralvadás és az érproliferáció szabályozása.

Elnyomó gén (*suppressor gene*): Olyan gén, amely képes egy másik gén hatását elnyomni.

Előfordulás (*incidence*): Egy bizonyos idő alatt bekövetkező új esetek száma a populációban.

Fajlagos aktivitás (*specific activity*): az adott anyag tömegegységre jutó aktivitása.

Felezési idő (*half-life*): az az időtartam, melynek során az eredeti anyagmennyiség radioaktivitása bomlással a felére csökken.

Foglalkozási sugárterhelés (*occupational exposure*): A munka során elszenvedett expozíció.

Foton (*photon*): Az elektromágneses jelenségekért felelős elemi részecske (kvantum). A fény és a többi elektromágneses hullám minden formájáért ez a részecske felelős. A foton energiája szerint lehet rádiófrekvenciás sugárzás, infravörös, látható és ultraibolya fény vagy ionizálni képes röntgen- és γ -sugárzás.

Frank-Effect Level (FEL): – Az az expozíciós szint, mely egyértelműen észlelhető, visszafordíthatatlan funkcionális károsodást vagy elhullást okoz. Statisztikailag kimutatható különbség van a vizsgált és a kontroll csoport között.

Fúzió (*fusion*): Két könnyű mag egyesülése egy nehezebbé. Könnyű elemek (lítium, hidrogén) fúziója nagy energia felszabadulással jár.

Gamma többtalálatos modell (*gamma multihit model*): Általánosítása az egy-találathoz, mely pontosabb közelítést ad a dózis-válasz függvénynek.

Gamma-sugárzás (*gamma radiation*): nagy energiájú, rövid hullámhosszú elektromágneses sugárzás, amely az atom magjából származik. Nagy áthatoló képességűek, csak sűrű anyagok (pl. ólom) képesek árnyékolni.

Genom (*genome*): Egy élőlény kromoszómáiban található genetikai információ összessége.

Genom instabilitás (*genomic instability*): A spontán mutációk gyakoriságának a növekedése a genomban.

Genotípus (*genotype*): egy élőlény génjeiben meglévő öröklődő információk összessége.

Gén (*gene*): A genom fizikai és funkcionális egysége.

Gén-amplifikáció – egy adott gén kópiaszámának a megnövekedése a genomban.

Gray (*gray - Gy*): Az elnyelt dózis SI egysége, egységnyi tömegben elnyelt egységnyi energiát jelent. $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg} = 100 \text{ rad}$.

Halálozás (*mortality*): A halálesetek száma egy adott populációban.

Halálozási arány (*mortality rate*): A halálesetek száma egy adott populációban, egy adott időintervallumra vonatkoztatva. Lehet kor, nem vagy faj specifikus.

Haploid – Egy kromoszóma készlettel rendelkező sejt, általában az ivarsejtek.

Heterozigóta (*heterozygosity*): homológ kromoszómákban különböző allélek jelenléte.

High-to-Low Dose Extrapolation: Magasabb expozíciós esetekből való kockázatbecslés az alacsony expozíciós esetekre.

Homesztázis (*homeostasis*): A test egyensúlyi állapotának megtartásának képessége.

Hormézis (*hormesis*): Az elmélet szerint az alacsony dózisu sugárzás vagy kis mennyiségű toxinok biológiailag előnyös, egészséges folyamatokat indíthatnak be.

Human Equivalent Dose: Az a dózis, mely az emberre vonatkoztatva ugyanazt a hatást váltja ki, mint az állatoknál.

Human Exposure Evaluation: A populáció természetét és méretét, valamint az expozíció nagyságát és időtartamát jellemző elemzés. Lehet múlt, jelen vagy jövő idejű.

Human Health Risk: Az expozíció által keltett károsító hatás valószínűsége egyénre, vagy populációra vonatkoztatva.

In Vitro: „üvegben”, másképp (általában) laboratóriumban.

In Vivo: (vivo, latin: élni) Élő szervezeten beüli vizsgálat.

Indukált radioaktivitás (*induced radioactivity*): Magreakciók által keltett radioaktivitás (pl. neutron abszorpció).

Interfázis (*interphase*): Két sejtosztódás (mitózis) között eltelt idő.

Intron: DNS bázispár sorozat, amely megszakítja a gén fehérjét kódoló szekvenciáit.

Inverse Dose Rate Effect: Az a hatás, amely szerint adott dózis esetén a dózisteljesítmény növekedésével csökken a hatás valószínűsége.

Ionizáció (*ionization*): elektronok hozzáadása vagy elvétele az atomból/molekulából, így hozva létre ionokat vagy szabadgyököket. Magas hőmérséklet, metabolikus folyamatok, elektromos töltés vagy sugárzás következménye lehet.

Ionizáló sugárzás (*ionizing radiation*): bármilyen sugárzás, ami képes atomok vagy molekulák elektronjaival kölcsönhantni, és ionokat létrehozni. (pl.: alfa, béta, gamma, röntgen, neutron vagy UV-sugárzás).

Ivarsejtek (*gamete*): Haploid kromoszóma készlettel rendelkező férfi vagy női szaporító sejtek.

Izotóp (*isotope*): olyan atomok, amelynek azonos a proton száma, de különböző a neutronszáma. Így ugyanazon elemről van szó (azonos kémiai tulajdonságok), de más radioaktív tulajdonságokkal rendelkezik és különböző az atomsúlya.

Joule (*Joule – J*): Az energia mértékegysége.

Karakterisztikus röntgensugárzás (*characteristic X-ray*): penetrálódó elektromágneses sugárzás (foton), melynek hullámhossza sokkal rövidebb a látható fénynél. Az atomok elektronhéjának gerjesztését követően keletkezik.

KERMA (*kinetic energy released in unit mass*): Töltetlen ionizáló részecskéktől, a töltött részecskék által átvett teljes energia tömegegységre számítva.

Klinikai vizsgálatok fázis – **Pre-klinikai**: a klinikai vizsgálatok előtti vizsgálatok során a hatóanyagot vizsgálják számítógépes modellezéssel (*in silico*), sejttenyészekben (*in vitro*), állatkísérletes modellekben (*in vivo*) ellenőrzik, hogy biztonságos és hatékony-e az adott szer. **Fázis 0**: kisszámú betegcsoporton ellenőrzik, hogy a preklinikai eredmények érvényesek-e ember esetében is. **Fázis 1**: egészséges önkéntesek kis csoportján (20-100) történő vizsgálat. **Fázis 2**: A gyógyszer hatékonyságának vizsgálata kis létszámú betegcsoporton (20-300 fő). **Fázis 3**: A klinikai vizsgálatok harmadik fázisa egy több központban, véletlenszerűen és kontrolláltan kiválasztott, akár több ezer beteg bevonásával történő vizsgálatosorozat. **Fázis 4**: A negyedik fázis a gyógyszer vagy hatóanyag forgalomba hozatala utáni vizsgálata.

Kockázat (*risk*): a következmények súlyosságának és azok valószínűségének szorzata.

Kockázat analízis (*risk analysis*): Részletes vizsgálat, mely magában foglalja a kockázat felmérést, értékelést és menedzsmentet. Az azonosított kockázat valószínűségének és várható következményeinek számszerűsítése.

Kockázat azonosítás (*risk identification*): a kockázat felismerése, és jellemzőinek meghatározása. Gyakran a következmények megjelenése előtt ismerjük már a kockázat meglétét. Bizonyos esetekben a kockázat azonosítását csak visszamenőleg végezhetjük el a már ismert következmények alapján.

Kockázat becslés (*risk estimation*): egy adott expozíció hatására várhatóan kialakuló következmények meghatározása.

Kockázat értékelés (*risk evaluation*): a kockázat felmérés azon része, amelyben meghatározásra kerülnek a kockázat elfogadási és szignifikancia szintjei.

Kockázat felmérés (*risk assessment*): az egyének, csoportok, társadalom és környezet számára elfogadható kockázati szintek megállapításának folyamata.

Kockázat jellemzés (*risk characterization*): a kockázati felmérés utolsó lépése, melyben leírják a potenciális egészségkárosító hatásokat, és azok bizonytalanságát.

Kockázat menedzsment (*risk management*): a kockázatra adott szabályozott és nem szabályozott reagálás elemzésének és kiválasztásának folyamata. A kiválasztás során figyelembe kell venni mind a jogi, mind a közgazdasági és viselkedési tényezőket.

Kockázati kommunikáció (*risk communication*): Egészséggel és környezettel kapcsolatos veszélyekről történő széles körű tájékoztatás (tulajdonosok, nyilvánosság, média).

Kockázati tényező (*risk factor*): olyan jellemző tulajdonság (kor, nem) vagy változó (dohányzás), mely hatással van az adott kockázati értékre.

Küszöbérték dózis (*threshold dose*): azon dózis, amely alatt nem, felette viszont dózisfüggően jelennek meg a determinisztikus hatások.

Látens időszak (*latency Period*): Az átlagos eltelt idő az expozíció és az egészségre gyakorolt hatás megjelenése között.

LD₅₀ (*lethal dose fifty*): Várhatóan a populáció 50 %-ának halálát okozó dózis.

LD_{50/30} (*lethal dose 50/30*): Az a dózis, melynek hatására várhatóan a populáció 50 %-a pusztul el 30 napon belül.

LET (*linear energy transfer*): Adott egységnyi távolság alatt leadott energia a szövetben. dE/dx

Limfociták – nyiroksejtek, az immunrendszerben fontos funkciókat ellátó fehérvérsejtek

LNT (*Linear No-Threshold Model*): Az a modell, mely szerint bármely kis dózis dózisfüggően növeli a kockázatot.

LOAEL (*Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level*): Egy kísérletben a legkisebb dózis, mely megfigyelhető negatív hatást (Adverse Effect – orvosi kezelés általi negatív hatás) hoz létre.

Logit Modell: Dózis-hatás modell, melynek túlélési görbéje S-alakú, és szimmetrikus az LD 50 dózusra. Alacsonyabb „biztonságos dóziszokat” ír le, mint a probit modell, ugyanakkor a megfigyelt tartományt ugyanúgy írja le. **Logit függvény matematikai meghatározása:** A logit modell alapgondolata, hogy a valószínűség helyett egy olyan – a valószínűséggel egyenértékű – mérőszámot használunk, amelynek értékei nem korlátozódnak a [0,1] tartományra. A logit transzformáció egyértelmű megfeleltetést teremt a [0,1] és a $[-\infty, +\infty]$ tartományok között. A logit függvényt a következő képlettel lehet felírni:

$$y = \text{logit}(x) = \log\left(\frac{x}{1-x}\right)$$

ahol a $\log()$ az e alapú logaritmus a függvény értelmezési tartománya $0 < x < 1$, a függvény értékészlete: a valós számok:

$\text{logit}(x) < 0$ ha $0 < x < 0,5$

$\text{logit}(x) = 0$ ha $x = 0,5$

$\text{logit}(x) > 0$ ha $0,5 < x < 1$

A logit függvény szigorúan monoton növekvő.

Log-Probit Modell: A modell szerint minden állatnak saját határdózisa van, ami alatt nincs hatás, felette pedig tumor (vagy más effektus) alakul ki.

Mag (*nucleus*): (1) Az atom közepén található, a tömege nagy részéért felelős, nukleonokból álló rész (2) a kromoszómákat és a genetikai anyagot tartalmazó sejt szerv.

Malignus (*malignant*): rosszindulatú.

MDL (*Minimum Detectable Level*): A legkisebb megfigyelhetőségi szint .

Meiózis (*meiosis*): Számfelező osztódás. Az ivarsejtekre jellemző, a kromoszómaszám felezésével jár.

Messenger RNS (mRNS) (*messenger RNA (mRNA)*): A fehérjeszintézis mintájául szolgáló RNS.

Metasztázis (*metastasis*): áttét.

Mezenchimális – A mezenchimális őssejtek bármilyen más sejtípussá átalakulhatnak, megtalálhatóak a csontvelőben, a vérben, a bőr bizonyos rétegében, és a csont-hártyában. Laboratóriumban viszonylag jól tenyésztethetők csontvelőből kivonva különféle közegekben.

Mikronukleusz (*micronucleus*): kromoszóma töredék, mely nem a sejtmagba kerül osztódás során. Biodozimetriára és genetikai instabilitás vizsgálatára használják.

Minőségbiztosítás (*quality assurance*): Mindazok a tervezett és rendszeres tevékenységek, amelyek megfelelő biztonságot nyújtanak arra nézve, hogy a termék vagy szolgáltatás a megadott minőségi követelményeket kielégíti.

Minőségellenőrzés (*quality control*): Azok az operatív módszerek és tevékenységek, amelyeket a minőségi követelmények teljesítése érdekében alkalmaznak.

Minőségi tényező (*quality factor*): a sugárzás károsító képességére jellemző mennyiség, arányos az egyes sugárfajták átlagos LET értékeivel.

Mitózis (*mitosis*): számtartó sejtosztódás, az a folyamat, amely során a sejt két azonos utódsejtbe viszi át megkettőződött genomját így két, genetikusan azonos sejt keletkezik.

Morbiditás (*morbidity*): Az egyes betegségeknek egy adott populációban megfigyelhető gyakoriságára vonatkozó statisztika.

Multistage Modell: Olyan dózis-válasz modell, melyben a daganat egyetlen rosszindulatú sejtből jön létre, véges számú mutációs lépés során. Minden mutációs fázis Poisson folyamattal írható le, ahol az átalakulás valószínűsége egyenesen arányos a dózisteljesítménnyel.

Mutáció (*mutation*): Bármely örökletes változás a DNS szekvenciában.

Mutagén/Mutagenitás (*mutagen/mutagenicity*): Olyan ágensa, amely maradandó genetikai változásokat okozhat a sejtben, normál genetikai rekombinációkon keresztül. A mutagenitás ezen változás létrehozásának képessége.

Nemzeti Sugárvédelmi és Sugármérő Tanács (*NCRP - National Council on Radiation Protection and Measurements*): Az USA kongresszusa által fenntartott nonprofit szervezet a sugárvédelmi célok és ajánlások meghatározására.

Nemzetközi Sugárvédelmi Bizottság (*ICRP, International Commission on Radiological Protection*): A sugárvédelmi szabványok és szabályok áttekintéséért felelős, így az egységesítést segítő nemzetközi szervezet.

Nemzetközi Sugárzási Mértékegység- és Mérésügyi Bizottság (*ICRU, International Commission on Radiation Units and Measurements*): A sugárzásokkal kapcsolatos mérések és egységek egységesítésével foglalkozó szervezet.

Neoplazma (*neoplasm*): A sejtek abnormális növekedése során létrejövő nem normál testszövet. Malignus változatát nevezik rosszindulatú daganatnak.

Neutron: Elemi részecske, a protonnál kissé nehezebb, elektromos töltése nincs.

NOAEL (NOEL) (*No Observable Adverse Effect Level*): Hosszútávú vizsgálatok során, a teljes életciklus alatt elszenvedett expozíció hatását vizsgálva meghatározott biztonságos expozíciós szintek.

Nukleinsav (*nucleic acid*): Nukleotid alegységekből álló nagyméretű molekula.

Nukleon (*nucleon*): Az atommagban található részecskék összefoglaló neve (pl. proton, neutron).

Nukleotid (*nucleotide*): A DNS és az RNS építőkövei

Nyomelem (*trace*): az anyag nagyon kis mennyisége. Általában 1 ppm alatti koncentrációkra használjuk.

One-Hit Model: Egyszerű dózis-válasz modell, amely szerint egyetlen Poisson eloszlású „találat” okozhatja a tumor kialakulását.

Onkogén (*oncogene*): Mutáns, vagy túlzottan nagy mennyiségben jelenlévő proto-onkogén fehérjék, amelyek elősegíthetik a daganatok kialakulását. A jelenlévő mutációk, vagy a túl nagy mennyiség miatt a sejten belüli szabályozó folyamatok nem tudják kikapcsolni hatásukat.

Onkogén (*oncogenic*): (onco+genesis) Tumor keletkezését kiváltani képes anyag.

Palliatív kezelés – tünetek enyhítésére, de nem a betegség végleges gyógyítására irányuló kezelés.

Parenchimás szövet – bizonyos szervet (pl. máj, vese) felépítő szövet.

Person-Gray: A teljes populáció által elnyelt dózis összege, személyenként összeadva. Pl. 1 fő által kapott 1 Gy dózis ekvivalens 100 fő által kapott 10 mGy dózissal, a kollektív kockázat szempontjából.

Person-Year: A kockázati évek összege minden egyes személyre, a teljes vizsgált populációban. 10 fő 1 év alatt és 1 fő 10 év alatt azonos értékű.

pH: Az anyag kémhatását (savasságát vagy lúgosságát) jellemző 14 fokú skála (0 a legsavasabb, 7 a semleges, 14 a leglúgosabb).

Polimorfizmus (*polymorphism*): Egyének közti DNS különbség.

Pontforrás (*point source*): Önálló, izolált, a számítás szempontjából elhanyagolható geometriai méretű forrás.

Populáció dózis (*population exposure*): A vizsgált forrás vagy esemény által érintett egyének dózisainak összege.

Pozitron (*positron*): olyan elemi részecske, mely az elektrontól csak pozitív töltésével tér el, az elektron antirészecskéje.

Probit transzformáció – a logit transzformációhoz hasonlóan – a 0 és 1 közötti intervallumból leképez a $-\infty$ és $+\infty$ közti tartományba. Ez a standard normális eloszlás eloszlásfüggvényének (Φ) inverz függvényét használja a transzformációhoz. A következő egyenlettel fejezhető ki: $\text{probit } Y = \Phi^{-1}(Y)$. Jegyezzük meg, hogy sem Φ , sem Φ^{-1} nem írható fel analitikus alakban, azaz nincsen képletük, értékeik csak numerikus módszerekkel számíthatók ki.

Prokarióta (*prokaryote*): Organizmus vagy sejt, melynek nincsen elhatárolt sejtmagja vagy egyéb, membránnal határolt sejtalkotója. A baktériumok prokarióták.

- Prospektív vizsgálat** (*prospective study*): Előre meghatározott végponttal rendelkező vizsgálat, a vizsgálatban résztvevőket csoportokba osztva vizsgálják az egyes tényezők hatásait.
- Proto-onkogén** – a sejtek osztódását elősegítő, a differenciációt gátló gének, fehérjék. Mutációjuk következtében alakulnak ki az onkogének.
- Proton** (*proton*): pozitív töltéssel rendelkező egységnyi atomi tömegű elemi részecske.
- Rad** (*rad*): az elnyelt dózis régen használt mértékegysége. Az SI rendszerben a Gy váltotta fel, mely egyenlő 100 rad-dal.
- Radioaktivitás** (*radioactivity*): Instabil atommagok bomlásának sugárzással járó folyamata.
- Radioizotóp** (*radioisotope*): Radioaktív instabil izotóp. Napjainkig több mint 1300 radioizotópot azonosítottak.
- Relatív biológiai hatásosság** (*relative biological effect, RBE*): Azt mutatja meg, hogy egy adott sugárzás károsító hatása hogyan viszonyul egy referencia sugárzás, általában a 250 kV-os röntgensugárzás biológiai hatásához. Az RBE értékét úgy kapjuk meg, ha a referenciasugárzástól és a másik sugárzástól származó, ugyanazon biológiai hatás kiváltásához szükséges elnyelt dózisokat egymással elosztjuk.
- Relatív kockázat** (*relative risk*): Események bekövetkezésének aránya különböző kockázatú csoportok között.
- Rem** (*rem*): Az egyenérték dózis régi mértékegysége. 100 rem megegyezik 1 sievert-tel.
- Rendszám** (*atomic number*): Jele Z. A magban található protonok száma. Az elem kémiai tulajdonságait határozza meg.
- Ribonukleinsav, RNS** (*ribonucleic acid, RNA*): DNS-hez hasonló primer óriásmolekula, ahol a nukleotid egységek ribózt tartalmaznak.
- Riboszóma** (*ribosome*): a citoplazmában elhelyezkedő, riboszomális RNS-ből és fehérjékből álló sejt szervecske. Funkciója a fehérjék szintézise.
- Roentgen** (*roentgen*): térfogategységre eső ionizációk száma. Nem csontos struktúrákban 1 roentgen körülbelül 1 rad-nak felel meg.
- Sejt szervecske** (*organelle*): A sejten belüli, morfológiailag jól elkülöníthető, különböző feladatokat ellátó, funkcionális egységek. Működési egységei (pl. sejtmag, endoplazmatikus retikulum, lizoszóma, stb.).

Sejtvonal – Genetikailag viszonylag homogén, megfelelő körülmények között korlátlan ideig fenntartható sejt kultúra. A legtöbb esetben vagy normál sejtek in vitro (kulturában történő) transzformációjával vagy tumor sejtek (amelyek a normál sejtek szervezeten belül transzformált változatának tekinthetők) felhasználásával nyerik a sejtvonalakat.

SI egységek (*SI units*): a mértékegységek nemzetközi rendszere, melyet 1960-ban határoztak meg. A mértékegységek nagyrészt a méter/kilogramm/másodperc/amper és a kelvin/mól/kandela egységekre épülnek, de tartalmaznak speciális mértékeket is, mint becquerel, gray, sievert.

Sievert (*sievert*): Az egyenérték dózis SI mértékegysége, ekvivalens 1 Joule/kg-mal, vagy 100 rem-mel.

Sugárfizikai mértékegységek (*radiation units*):

1 Becquerel = $2,7 \times 10^{-11}$ Curie

1 Curie = $3,7 \times 10^{10}$ Becquerel

1 Gray = 1 J/kg = 100 rad

1 rad = 100 ergs/g = 0,01 Gray

1 Rem = 0,01 Sievert

1 Sievert = 100 Rem

Sugárvédelmi árnyékolás (*radiation shielding*): Sugárzást elnyelő anyag elhelyezése a sugárforrás és a védendő személy, terület vagy eszköz közé.

Szabad gyök (*free radical*): Egy instabil és erősen reaktív molekula, párosítatlan elektronnal, amely könnyen reakcióba lép a különböző szerves struktúrákkal, például a DNS-sel. Az ionizáló sugárzás hatására a vízben szabad gyökök keletkeznek erős oxidálószerként, pl. hidroxil- és hidroperoxil csoportok formájában.

Szekvenálás (*sequencing*): DNS vagy RNS bázissorrendjének meghatározása.

Szerv, súlyfaktor (W_T , *organ-weighting factor*): A sztochasztikus kockázattal arányos szám egy adott szövetre nézve, egyfajta sugárérzékenységet jellemező érték.

Szinergizmus (*synergism*): két anyag kölcsönhatása, oly módon, hogy a közös hatás nagyobb, mint a két független hatás összege.

Szomatikus hatások (sugárzás) (*somatic effects of radiation*): az egyént érő sugárzás testi sejtekre vonatkozó hatása.

Szomatikus sejt (*somatic cell*): az ivarsejteken kívül minden testi sejt.

Sztocasztikus hatások (*stochastic effects*): olyan hatások, melyeknek nincs küszöbértéke, és bizonyos valószínűséggel következnek be. A sugárbiológiában a sztocasztikus hatások arányosak az effektív dózissal.

Teljes-test egyenérték dózis (*whole body dose equivalent*): az a dózis, mellyel az egész testet besugarazva **az** adott biológiai hatás érhető el.

Teloméra (*telomere*): A kromoszómát alkotó DNS szál két végét lezáró többszörösen ismétlődő szakasz.

Tömegszám (*mass number (A)*): neutronok és protonok számának összege az atommagban.

Transzkripció (*transcription*): a sejt DNS-éről képződő RNS-ek szintézise.

Tumor (*tumor*): olyan abnormális sejttömeg, amely túlzott sejtosztódás, vagy a differenciálódás hiányának következménye.

Valószínűség (*probability*): Egy adott esemény bekövetkezésének valószínűsége.